

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 11 número 3: Octubre 2013 ISSN:1690-3110



S. V. E. M.

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



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORA DE PRODUCCIÓN

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

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

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

EDITOR EMÉRITO

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.

Dr. Roberto Lanes

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dr. Diego Dávila

Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.

Dr. Francisco Alvarez Nava

Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.

Dra. Ingrid Libman

Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Dr. Peter Gunczler

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dr. Miguel Contreras

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

Dr. Gregorio Riera

Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2012-2014.

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

SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA: Ingrid Yopez

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

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

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

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



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PROPÓSITO

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

INDIZACIÓN

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

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

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

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

SUSCRIPCIÓN

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

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

EDICIÓN

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

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM.

Contenido

Editorial

- ¿QUIÉNES SOMOS Y ADONDE VAMOS?** 110
Daniel Marante

Revisión

- FACTORES INDIVIDUALES, EVENTOS VITALES Y VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA GÉNESIS DE LA OBESIDAD: UNA APROXIMACIÓN AL ABORDAJE INTEGRAL.** 112
Sara Rojas Jiménez, Johan Sebastián Lopera Valle, Jonathan Cardona Vélez
- EL PAPEL DE LOS TRIGLICÉRIDOS EN LA ATROSCLEROSIS Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA: UNA RUTA DESCONOCIDA.** 123
Marcelo Alejandro Storino Farina, Miguel Ángel Contreras Zambrano

Trabajos Originales

- FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN INDÍGENAS DE LA ETNIA WARAO DE BARRANCAS DEL ORINOCO, ESTADO MONAGAS. VENEZUELA.** 128
Nafxiel Brito, Alejandra Córcega, Melania Marín, José F. Bognanno, Rubén J. Alcázar C., Karlen Pérez
- ÍNDICE TRIGLICERIDOS/cHDL EN EL EMBARAZO. INTERRELACIÓN CON ÍNDICES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y ANTROPOMETRÍA FETAL.** 141
Ana Victoria Becerra Leal, Alba Salas Paredes, Lenys Buena, María Alejandra Sosa, Gabriela Arata-Bellarbarba, Lenin Valeri, Elsy M. Velázquez-Maldonado

Trabajos Especiales

- MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING.** 147
Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.
Marcos M. Lima-Martínez, José Zerpa, Yorly Guerrero, Jenny Rivera, Marly Vielma, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)
- DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL.** 157
Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.
Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Roald Gómez-Pérez, Isabel Benítez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)
- ENFOQUE DIAGNÓSTICO INICIAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA.** 168
Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.
Miguel A. Aguirre, Yubriangel Reyes, Mónica Ramírez, Mariarlenis Lara, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Contenido

Caso Clínico

CALCINOSIS TUMORAL: UNA RARA ENTIDAD EN HIPERPARATIROIDISMO TERCARIO. 180

Miguel Vassallo, Igor Bello, Héctor Cantele

QUISTE TIROGLOSO CON GRANULOMA DE COLESTEROL EN UNA ESCOLAR SIMULANDO CARCINOMA DE TIROIDES. 184

Maryori García, Enrique Marquina, Carmen Fuenmayor, María Fernanda Marquina, Eduardo Marquina, Carlos Marquina, Anna García, Astrid Cantor

Índice Acumulado 2013 188

Instrucciones a los autores 192

Contents

Editorial

- WHO ARE WE AND WHERE ARE WE GOING?** 110
Daniel Marante

Review

- INDIVIDUAL FACTORS, VITAL EVENTS AND GENETIC VARIABILITY IN THE GENESIS OF OBESITY: AN APPROXIMATION TO THE INTEGRATED APPROACH** 112
Sara Rojas Jiménez, Johan Sebastián Lopera Valle, Jonathan Cardona Vélez

- TRIGLYCERIDES ROLE IN ATHEROSCLEROSIS AND ITS RELATIONSHIP TO INSULIN RESISTANCE: A UNKNOWN ROUTE** 123
Marcelo Alejandro Storino Farina, Miguel Ángel Contreras Zambrano

Original Papers

- FREQUENCY OF METABOLIC SYNDROME IN WARAO INDIANS OF BARRANCAS DEL ORINOCO, MONAGAS STATE. VENEZUELA.** 128
Nafxiel Brito, Alejandra Córcega, Melania Marín, José F. Bognanno, Rubén J. Alcázar C., Karlen Pérez

- TRIGLYCERIDES/HDL-C IN PREGNANCY. IT'S RELATIONSHIP WITH INSULIN RESISTANCE INDEXES AND FETAL ANTHROPOMETRICS.** 141
Ana Victoria Becerra Leal, Alba Salas Paredes, Lenys Buela, Maria Alejandra Sosa, Gabriela Arata-Bellabarba, Lenin Valeri, Elsy M. Velázquez-Maldonado

Special Papers

- MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CUSHING'S SYNDROME.** 147
Protocol of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes, Mérida, Venezuela.

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

- DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADRENAL INSUFFICIENCY.** 157
Protocol of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes, Mérida, Venezuela.

Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Roald Gómez-Pérez, Isabel Benítez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Contents

INITIAL APPROACH TO DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH SHORT STATURE. 168

Protocol of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes, Mérida, Venezuela.

Miguel A. Aguirre, Yubriangel Reyes, Mónica Ramírez, Mariarlenis Lara, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Clinical Cases

TUMORAL CALCINOSIS: A RARE ENTITY IN TERTIARY HYPER-PARATHYROIDISM. 180

Miguel Vassallo, Igor Bello, Héctor Cantele

THYROGLOSSAL CYST WITH CHOLESTEROL GRANULOMA IN SCHOOLGIRL SIMULATING THYROID CARCINOMA. 184

Maryori García, Enrique Marquina, Carmen Fuenmayor, María Fernanda Marquina, Eduardo Marquina, Carlos Marquina, Anna García, Astrid Cantor

Accumulated Index 2013 188

Information for Authors 192

¿QUIÉNES SOMOS Y ADONDE VAMOS?

Daniel Marante

Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Período 2012-2014.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 110-111

Del 6 al 9 de Octubre 2013 los miembros de nuestra Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), junto con otros Médicos Endocrinólogos no miembros de SVEM y muchos otros profesionales de áreas médicas y quirúrgicas afines a nuestra especialidad celebramos el XIV Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, el cual tuvo como Presidente Honorario al Dr. Manuel Camejo. Durante esos cuatro días, expositores nacionales y extranjeros dictaron sus conferencias y participaron en talleres en el marco de un programa variado que trató de cubrir de manera balanceada una buena parte de las áreas de interés de la Endocrinología y Metabolismo, y los delegados nacionales presentaron como trabajos libres los resultados de sus últimas investigaciones, siendo algunos de ellos merecedores de los premios que otorga SVEM.

Más allá de la actividad científica y académica, un congreso sirve de ámbito de encuentro, intercambio, discusión y autocrítica. En este orden de ideas tal vez sea oportuno señalar que una de las preocupaciones que han constituido el motivo de la acción de la actual Junta Directiva de SVEM ha sido el difundir entre los Médicos Endocrinólogos del país y profesionales afines la presencia de nuestra Sociedad y fomentar la conveniencia de pertenecer a ella. Este concepto se confronta con la siguiente pregunta deslizada de vez en cuando en conversaciones informales de pasillo: “¿qué ventajas me proporciona el ser miembro de SVEM?”.

Ante esa interrogante se hace necesaria la reflexión, y nos corresponde a los miembros actuales contestarla, empezando por preguntarnos en primer lugar qué hace SVEM por nosotros, sus propios miembros, y en qué nos sentimos diferentes estando dentro de nuestra Sociedad, la cual, como Sociedad Científica, principalmente se ocupa de los aspectos formativos, éticos y de investigación de nuestra especialidad. La SVEM

nos permite y estimula a un mayor crecimiento profesional, a una mejor interrelación entre los colegas, a tratar temas controversiales de nuestra área, a realizar consensos adaptados a nuestras realidades, a compartir inquietudes en diferentes materias y discutirlos, a realizar críticas constructivas en los diferentes programas de formación, a vigilar aspectos éticos de la endocrinología, y a apoyar la investigación, lo que se traduce en generación de nuevos conocimientos dentro del área de experticia y curiosidad científica que cada quien pueda tener, dando alas al espíritu creativo y al afán de innovar.

En este punto debemos tener en consideración el delicado equilibrio entre lo idealmente deseable y lo realmente posible en la Venezuela de la segunda década del Siglo XXI con sus dramáticas realidades político-económicas y sociales por todos conocidas, y que no constituyen en sí mismas en este momento el objeto de estas consideraciones. Sin embargo, resulta inescapable realizar una analogía entre las circunstancias actuales y las existentes en el año 1957 cuando se fundó nuestra Sociedad. Los fundadores, entre ellos los ilustres doctores Francisco de Venanzi, Eduardo Coll García, Enrique Pimentel, Raul Pérez Castrillo -por nombrar solamente aquellos a quienes en lo personal tuvimos la fortuna de conocer, tratar y ser sus discípulos durante los estudios de pre y postgrado, y sobre todo, la fortuna de ser inspirados por ellos y contagiados de su curiosidad científica y su amor por la Universidad- aún durante la dictadura Pérezjimenista y los años de inestabilidad política que se avecinaban se reunieron en Caracas y fundaron esta Institución desde la cual irradiaron su luz y dieron su ejemplo de trabajo, combinando sus actividades de investigación, docencia y liderazgo universitario, su proyección social y política, con su ejercicio médico privado de manera equilibrada y fructífera, dejándonos como legado a nuestra Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

En la actualidad, esas realidades políticas y sociales a veces nos abruma y perturba hasta el punto que nos hacen perder la perspectiva y el equilibrio de nuestras emociones y actuaciones, llegando a veces a olvidar nuestro papel como protagonistas de esta historia que debemos escribir día a día responsablemente, relativizando la importancia de nuestras acciones y actuando a veces de manera primitiva, como siguiendo la elemental regla del “sálvese quien pueda”, o repitiendo la conocida frase “el último en salir que apague la luz”.

Comprensible como es que en medio de las dificultades las personas e incluso las instituciones tendamos a orientar nuestras actuaciones hacia una especie de “economía de guerra”, sería imponderable que nos abandonemos por completo a esos impulsos y dilapidemos el legado de nuestros fundadores. Inspirados por ellos y siguiendo su ejemplo, debemos desplegar la fortaleza e inteligencia necesarias para que en estos tiempos difíciles de escasez de tiempo, artículos de primera necesidad y recursos económicos, y abundancia de inflación, devaluaciones y miedos, nosotros, los miembros de SVEM sigamos contribuyendo con nuestro tiempo y esfuerzo a hacer de nuestra Sociedad una institución cada vez más grande, más fuerte y más relevante para la Nación, y de la cual todos nos sintamos orgullosos. Tal vez la pregunta que debemos contestar no es “¿qué hace la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo por mí?” sino más bien “¿qué puedo hacer yo por la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo?”.

REVISIÓN

FACTORES INDIVIDUALES, EVENTOS VITALES Y VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA GÉNESIS DE LA OBESIDAD: UNA APROXIMACIÓN AL ABORDAJE INTEGRAL.

Sara Rojas Jiménez¹, Johan Sebastián Lopera Valle¹, Jonathan Cardona Vélez¹

¹Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 112-122

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica, sistémica y de origen multifactorial, considerada actualmente como un grave problema de salud pública debido a su crecimiento exponencial y epidémico durante las últimas décadas a nivel mundial. El alto impacto de esta enfermedad ha acrecentado el interés de la comunidad científica por entender a cabalidad sus diversas rutas etiológicas, con el fin de utilizar estas bases teóricas para el desarrollo de métodos preventivos y terapéuticos eficaces. La obesidad es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales, que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física. El reconocimiento de su complejidad y carácter multifactorial hacen necesaria la dedicación de esfuerzos impenables que involucren una intervención multidisciplinaria. Es debido a esto que el presente artículo procura englobar los aspectos más destacables de las interacciones genéticas y psicosociales relacionadas con el desarrollo y consecuencias de la obesidad, específicamente la asociación entre factores individuales como aspectos de la personalidad y esquemas maladaptativos tempranos, el vínculo existente entre esta patología con eventos vitales, y finalmente la variabilidad genética implicada en la susceptibilidad a su aparición.

Palabras clave: Obesidad; Personalidad; Polimorfismo Genético; Atención Integral de Salud.

ABSTRACT:

Obesity is a chronic, systemic and multifactorial disease, actually considered a major public health problem due to its exponential and epidemic growth during the last decades worldwide. The high impact of this disease has increased the interest of the scientific community to fully understand its various etiological routes, in order to use these theoretical bases for the development of effective preventive and therapeutic methods. Obesity is the result of an interaction between genetic, behavioral and environmental factors that may affect the response to diet and physical activity. The recognition of the complexity and multifactorial nature require the dedication of impetuous efforts involving multidisciplinary intervention. It is why this article seeks to encompass the most important aspects of genetic and psychosocial interactions related to the development and consequences of obesity, specifically the association between individual factors such as personality traits and early maladaptive schemas, the link between this pathology with life events and genetic variability finally involved in susceptibility to their appearance.

Keywords: Obesity; Personality; Polymorphism Genetic; Comprehensive Health Care.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, sistémica y de origen multifactorial, considerada actualmente como un grave problema de salud pública debido a su crecimiento exponencial y epidémico durante las últimas décadas a nivel mundial^{1,2}. El origen de esta patología radica en un desequilibrio entre el aporte calórico de la ingesta y el gasto energético dado por el metabolismo

basal y la actividad física. Se caracteriza por un aumento de la grasa corporal, diagnosticándose generalmente mediante el cálculo de un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², siendo este el método más usado debido a su amplia reproducibilidad y fácil aplicación³.

Según proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2015, alrededor de 2,3 billones de adultos tendrán sobrepeso, y

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

Dirigir correspondencia a: Johan Sebastián Lopera Valle; Email: loperavalle@hotmail.com

más de 700 millones serán obesos^{4,5}. Se estima que, aproximadamente, el 68% de la población de Estados Unidos posee sobrepeso u obesidad⁶. Esta nación, junto con México, Reino Unido y otros países europeos, conforman la mayor proporción de habitantes obesos. Sin embargo, se observa que esta condición no es inherente a las grandes y desarrolladas urbes, ya que países en vía de desarrollo han adquirido altas tasas de obesidad igualmente, siendo concomitantes a la existencia de valores preocupantes de desnutrición^{7,8}. Según cifras obtenidas por la Encuesta de Nutrición en Colombia realizada en el 2010, la prevalencia de sobrepeso u obesidad en ese país ha aumentado un 25,9% en el último quinquenio, siendo este incremento directamente proporcional al nivel educativo, estrato socioeconómico y a la vida urbana. Aquella encuesta determinó, además, que el 62% de las mujeres y 39,8% de los hombres colombianos adultos tienen obesidad abdominal, y que uno de cada 6 niños y adolescentes presenta sobrepeso u obesidad⁹.

La obesidad se ha constituido en una problemática que afecta holísticamente los ámbitos sanitarios, económicos, sociales y psicosociales. Se ha relacionado con aumento en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles, con subsecuentes alzas en costos de salud; además, conduce a disminución de la calidad de vida, desarrollo de incapacidad, estigmatización social, al igual que a la reducción de años de esperanza de vida y por ende muerte prematura, lo que se traduce en tasas globales de mortalidad anual de hasta 2,6 millones de personas^{10,11}.

El alto impacto de esta enfermedad ha acrecentado el interés de la comunidad científica por entender a cabalidad sus diversas rutas etiológicas, con el fin de utilizar estas bases teóricas para el desarrollo de métodos preventivos y terapéuticos eficaces. La obesidad es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física^{12,13}. Se ha demostrado la existencia de múltiples genes que aumentan la susceptibilidad para el desarrollo de obesidad, pero deben existir otros factores que determinen finalmente su expresión, como son los factores psicosociales y ambientales¹⁴. El reconocimiento

de la complejidad y el carácter multifactorial de la obesidad hacen necesaria la dedicación de esfuerzos impetuosos que involucren una intervención multidisciplinaria¹⁵.

Es debido a esto que el presente artículo procura englobar los aspectos más destacables de las interacciones genéticas y psicosociales relacionadas con el desarrollo y consecuencias de la obesidad, específicamente la asociación entre factores individuales como aspectos de la personalidad y esquemas maladaptativos tempranos, el vínculo existente entre esta patología con eventos vitales, y finalmente, la variabilidad genética implicada en la susceptibilidad a su aparición.

ASOCIACIÓN DE LA OBESIDAD CON FACTORES INDIVIDUALES

La Personalidad

La personalidad ha sido definida tradicionalmente como el conjunto estable, integrado y organizado de características y tendencias propias del comportamiento psicológico de las personas, que condicionan su particular forma de adaptarse al medio y de generar una u otra conducta ante una situación vital. Es entonces un patrón único de pensamientos, sentimientos y conductas que vienen determinadas por factores intrínsecos como la herencia y por factores extrínsecos como la interacción con el medio socio-ambiental que lo rodea¹⁶⁻¹⁸. Los rasgos de la personalidad por su parte, se definen como medidas fundamentales y estables de la personalidad, que tienen influencia en el pensamiento y el comportamiento de los individuos en diferentes situaciones¹⁹.

Es por esta razón, que se argumenta el hecho de que indudablemente, la personalidad y los rasgos que cada ser humano posee están relacionados con la totalidad de sus conductas, de su estilo de vida, de sus hábitos nutricionales y alimenticios, y por ende, de sus desordenes y trastornos. De esta forma, muchos autores²⁰⁻²³ coinciden con el hecho de que la obesidad, es sin duda, una de las patologías insignia de la causalidad multifactorial, y que para su total comprensión, se requiere de un abordaje integral que considere factores

meramente orgánicos y biológicos, pero también, y en gran medida, factores psicológicos que llenen los vacíos etiológicos de la perpetuación de la obesidad como una enfermedad difícil de combatir¹⁹⁻²³.

A pesar de que a nivel social se han popularizado un sinnúmero de estereotipos que describen y generalizan la “forma de ser” de una persona con obesidad, como personas felices y extrovertidas, o por el contrario, como personas perezosas e incapaces, no existe ciertamente un prototipo que defina a estas personas; sin embargo, se ha observado que pueden compartir algunos rasgos de la personalidad²⁴. Se ha encontrado asociación entre sobrepeso y riesgo de sufrir un trastorno del Eje I o II del DSM-IV^{25,26}, tras observar una tendencia entre los pacientes obesos a tener mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos^{25,27,28}, destacando a la ansiedad y a la depresión como los más frecuentes^{25,29-33}. En un estudio realizado por Fassino y cols, encontraron que las mujeres obesas compartían ciertos rasgos de personalidad, tales como irritabilidad, impulsividad, pasividad e inestabilidad emocional, además, de mayor susceptibilidad a la ansiedad y al comportamiento antisocial¹⁹.

Otros de los rasgos comúnmente compartidos entre las personas obesas son la insatisfacción corporal, la pobre autoimagen global, y por ende, la baja autoestima. Diversos estudios han llegado a la conclusión de que existe una relación inversamente proporcional entre el IMC y el nivel de autoestima^{24,34-37}; esta menoscabada autopercepción se torna aún más deteriorada por la coexistencia de síntomas depresivos³⁸. Se estima que el 40% de las personas obesas no se autoaceptan, ni se consideran autónomas, ni integradas en la sociedad³⁵⁻³⁷. De igual forma, se observa una mayor frecuencia de anhedonia en personas con obesidad extrema, provocada por las limitaciones socioculturales y biológicas que causa dicha enfermedad^{39,40}.

En contradicción a lo anterior, en un estudio realizado por Hammerton y cols, cuyo objetivo fue analizar la relación entre el IMC y la aparición de trastorno depresivo en 289 adolescentes con alto riesgo de depresión, hijos de padres con

depresión recurrente, no se encontró asociación longitudinal significativa entre las categorías de peso e IMC, con el desarrollo de trastorno depresivo o síntomas de depresión. De esta manera concluyeron que el IMC no predice de manera significativa el desarrollo de depresión en la población estudiada. Estos hallazgos ponen en evidencia el debate existente entre la obesidad y ciertos rasgos de la personalidad, haciendo hincapié en la necesidad de nuevos estudios que comprueben las hipótesis planteadas⁴¹.

La alexitimia, definida como la incapacidad del sujeto para identificar las emociones propias con la consecuente imposibilidad para darles expresión verbal, ha sido descrita tradicionalmente en el marco de los trastornos del espectro autista, sin embargo, se ha encontrado una prevalencia del 42,9% en las personas que padecen obesidad^{24,34}. De igual forma, se ha descrito mayor presencia de locus de control externo en estos sujetos, en la medida en que, perciben que el origen de eventos, conductas y de su propio comportamiento, es externo a ellos y depende de causas o factores como la suerte, el destino y el azar^{24,34}.

La gelotofobia es definida como el miedo patológico a ser objeto de burla; estas personas no son capaces de estimar la risa en su significado y valor afectivo positivo al concebirla como una condición y postura de vida marcada por la alegría, sino que experimentan la risa del otro, básicamente, como una amenaza a la propia autoestima⁴². Los gelotofóbicos son descritos como introvertidos y emocionalmente inestables, los cuales resultan propensos a ser hostiles y cerrados a nuevas experiencias. En el marco de este contexto, la gelotofobia podría ser vista como una variable de personalidad que influye en el comportamiento y en los procesos cognitivos de las personas con sobrepeso, quienes constantemente evitan situaciones sociales en las que exista comparación de la figura corporal. De esta forma, las personas obesas, especialmente niños y adolescentes, por lo general han experimentado un trauma en la infancia al ser ridiculizados por sus compañeros de clase acerca de su apariencia física. Esto favorece entonces el hecho de que una persona obesa desde la infancia aprenda a no apreciar su cuerpo y se acostumbre

a considerar su figura como un objeto ideal de burla^{25,42,43}.

Se ha observado con mayor frecuencia rasgos de personalidad paranoide en mujeres con sobrepeso y obesidad^{44,45}, en quienes abunda la desconfianza y suspicacia, al interpretar maliciosamente las intenciones de los demás y considerar todo acto externo, como una confabulación constante dirigida a causarles daño. Por otro lado, se ha encontrado que aproximadamente un 30% de los niños y adolescentes con obesidad presentan problemas sociales de comportamiento, los cuales derivan con frecuencia en una alta prevalencia de delincuencia, y por ende, en inconvenientes legales con la justicia^{24,46}.

Particularmente, a pesar de que se ha observado mayor prevalencia de depresión y ansiedad en los pacientes obesos, el abuso de sustancias constituye un comportamiento poco frecuente, apareciendo el abuso de alcohol en el 19% de pacientes con obesidad extrema²⁴. En un estudio realizado por Sandoya y cols, en el cual determinaron la prevalencia de obesidad y sobrepeso en una población de adultos de una institución médica en Uruguay, se encontró, en relación con el consumo de alcohol, que 62,3% no consumía, 36,2% consumía 1-2 medidas diarias y 1,5% lo hacía en mayor cantidad. Adicionalmente, no se observó diferencia significativa en la evolución del IMC y el consumo de alcohol, a pesar de que existió una tendencia a asociarse el consumo elevado de alcohol y el aumento de IMC. Es debido a esto que se comprobó la no existencia de una asociación significativa entre el consumo moderado o elevado de alcohol y la obesidad o el sobrepeso⁴⁷.

Esquemas Maladaptativos Tempranos

Los esquemas mentales tempranos son construcciones conceptuales que desde los primeros años la persona elabora sobre sí mismo, sobre el mundo y sobre quienes lo rodean, con base en las experiencias vividas; estos se fijan en la mente y pasan a ser criterios sobre los cuales la persona se fundamenta para conocer, comprender, analizar, decidir y actuar. Los esquemas mentales pueden ser adaptativos cuando corresponden a la

realidad, son objetivos y conducen a actuaciones que le sirven para afrontar las situaciones de manera adecuada. Los esquemas mentales también pueden ser maladaptativos en la medida de que no se ajustan a la realidad y llevan a la persona a actuar inadecuadamente, interfiriendo en el afrontamiento de las diversas situaciones que sortea a lo largo de la vida⁴⁸.

De esta forma, los esquemas maladaptativos tempranos (EMT) son temas amplios, concernientes al “sí mismo” y a sus relaciones con los demás, se desarrollan en la primera infancia y se extienden hasta el final de la vida; además, son disfuncionales, multifacéticos, con componentes cognitivos, emocionales y conductuales, los cuales tienen varios rasgos que los definen⁴⁸⁻⁵⁰:

- Se originan prematuramente en la vida y son crónicos a menos que sean tratados. Normalmente se desarrollan por la acumulación de interacciones negativas tempranas con otras personas significativas (padres, hermanos, miembros de la familia y amigos), mas que por un único acontecimiento traumático.
- Llevan emociones intensas o disfuncionales, conductas autodestructivas y experiencias interpersonales negativas.
- Interrumpen poderosamente la habilidad de los individuos para lograr sus necesidades básicas incluyendo: autodeterminación, independencia, relación interpersonal, validación, espontaneidad y límites realistas.
- Se mantienen rígidamente y son difíciles de cambiar, dado que abarcan el núcleo individual del sentido del sí mismo.

De acuerdo a Young y cols., los EMT surgen de la frustración de las necesidades básicas psicológicas en la infancia a través de los patrones actuales de experiencias adversas con los miembros de la familia o compañeros, trauma, o límites inadecuados. Los EMT se perpetúan a través de las distorsiones cognitivas, patrones autodestructivos y estilos desadaptativos de afrontamiento, los cuales conducen directa o indirectamente a trastornos psicológicos y

trastornos de personalidad. Los EMT operan en el nivel más profundo de la cognición, por lo general fuera de la conciencia, y hacen a la persona psicológicamente vulnerable a desarrollar depresión, ansiedad, relaciones disfuncionales, adicción, trauma infantil, fobia social, abuso de sustancias, trastornos de la personalidad, trastorno de pánico con agorafobia y trastornos psicósomáticos, así como trastornos de la alimentación⁵¹.

Con base en lo anterior, ciertos estudios han puesto a prueba la hipótesis de que diversos EMT contribuyen con la aparición de trastornos alimenticios como la anorexia nerviosa y la bulimia. Pocos estudios han abordado esta cuestión en relación con la compulsión por la comida que resulta en la obesidad^{51,52}, los cuales han encontrado puntuaciones significativamente más altas en el abandono/inestabilidad, la privación emocional y falta de autocontrol/autodisciplina en las personas obesas con trastorno por atracón⁵³, lo que sugiere un importante papel desempeñado por los EMT en la génesis y perpetuación de la obesidad, asociada a la vulnerabilidad psicológica a desarrollar depresión, ansiedad y compulsión alimenticia; sin embargo, faltan estudios que exploren de forma más extensa e integral el comportamiento de estos esquemas en la población con sobrepeso y su verdadero impacto sociocultural y psicológico⁵¹⁻⁵³.

ASOCIACIÓN DE LA OBESIDAD CON EVENTOS O SUCESOS VITALES

Los eventos o sucesos vitales hacen referencia a hechos que son considerados relevantes en la vida de las personas, siendo reconocidos por éstas como puntos cruciales para su cambio evolutivo, es decir, acontecimientos que son recordados como decisivos en el curso histórico de cada individuo⁵⁴. Las investigaciones centradas en el entendimiento del estrés, han conducido al reconocimiento del concepto de evento vital como situaciones, o mejor, estímulos estresantes frecuentes en el transcurso vital de cualquier ser humano⁵⁵.

En el campo de la psiquiatría, alrededor del año

1951, el autor A. Meyer, aseguró que es posible establecer nexos entre la aparición de trastornos emocionales y sucesos estresantes. Aunque sean vistos exógenamente como “inofensivos” o cotidianos, acontecimientos como cambio de colegio, ingreso a la escuela, cambio de residencia, pueden ser la fuente desencadenante de alteraciones psico-biológicas; por esto, Meyer afirmó que los eventos vitales no tienen por qué ser catastróficos para demostrar su potencial patológico^{54,56}. Desde entonces, se han realizado multitudinarias investigaciones en el campo de la psiquiatría y psicología, interrelacionadas con la biología, medicina, entre otras ciencias, con el fin de esclarecer la relación causal entre el estrés producido por ciertos eventos vitales y el desarrollo de enfermedades psicológicas o somáticas.

Para realizar una cuantificación objetiva del estrés psicológico experimentado por una persona adulta durante un periodo de tiempo, Holmes y Rahe (1967) desarrollaron la Escala de Reajuste Social (SRRS, por sus siglas en inglés), utilizada ampliamente para determinar la relación entre el estrés psicológico y la enfermedad⁵⁷. Esta escala consiste en una lista de 43 eventos vitales que comúnmente experimentan las personas adultas y que requieren un reajuste social necesario; los individuos deben puntuar cada suceso tomando como referencia el evento “matrimonio”, que recibe el valor inicial de 50. La aproximación hacia la búsqueda de relaciones entre enfermedades clínicas reconocibles por su gran impacto mundial, como el síndrome metabólico, la depresión mayor, el alcoholismo, entre otras entidades⁵⁸⁻⁶⁰, y las experiencias de vida estresantes, ha abierto un nuevo ámbito de estudio, que permite una aproximación interdisciplinaria al entendimiento de estas patologías como una compleja red causal⁶¹.

Existen datos que confirman la existencia de una relación entre cambios vitales y la aparición de síntomas psico-patológicos propios de enfermedades mentales y físicas. Esto se debe a que los eventos vividos involucran factores emocionales que alteran el equilibrio orgánico y/o psíquico del ser humano⁶². En cuanto a la obesidad, se ha dilucidado la asociación entre la

adaptación inadecuada a la exposición crónica a estrés, mediada por una disregulación entre ejes neuroendocrinos, y el desarrollo subsecuente de esta patología. En este contexto, alteraciones en el control y acción del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HHA), juegan un papel crucial debido a la segregación anómala de sustancias simpaticomiméticas relacionadas con la producción de estrés^{63,64}.

Estudios realizados en modelos animales han demostrado claramente el papel dominante del eje HHA en el desarrollo de la obesidad y de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas. El exceso de cortisol aumenta los niveles de lipoprotein lipasa (enzima que permite el almacenamiento de lípidos) en el tejido adiposo, en particular en la grasa visceral. Los estudios clínicos y epidemiológicos en humanos han demostrado que el aumento conjunto de: la actividad del eje, la producción de cortisol y la activación del sistema nervioso simpático, pueden estar relacionados significativamente, a largo plazo, con el fenotipo de obesidad abdominal y con acontecimientos estresantes adversos, entre los que se enuncian: bajas condiciones psicosociales, laborales y educativas, tabaquismo, alcohol y/o abuso de drogas, trastornos psiquiátricos, rasgos de personalidad negativos y estrés subjetivo anormalmente percibido. Es así como, el estrés y la respuesta del eje HHA a este, constituyen factores significativos en la ganancia y mantenimiento del peso^{63,64}.

La incapacidad para contrarrestar el estrés psicológico, especialmente el producido en etapas tempranas de crecimiento, lleva consecuentemente al aumento reiterativo de glucocorticoides, que en últimas lidera la pérdida del control del apetito y el incremento en la adiposidad⁶⁵. La importancia del reconocimiento del estrés como un factor clave en el enfoque de la obesidad, radica en que la interrelación entre estas dos entidades crea finalmente un círculo vicioso, en el cual el estrés permite la ganancia de peso, y la obesidad facilita la adquisición de problemas psicosociales^{63,66}.

Ciertos estudios han indagado por la implicación directa de eventos vitales estresantes en la generación de enfermedades metabólicas

prevalentes como el síndrome metabólico, cuyo diagnóstico, según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes, incluye la presencia de obesidad abdominal. Se ha determinado que el riesgo de adquirir síndrome metabólico es mayor en los individuos que, desde su perspectiva, han experimentado sucesos vitales estresantes, especialmente en el campo de las finanzas y el trabajo⁶⁷. Adicionalmente, se ha demostrado la asociación entre obesidad, insuficiencia renal e incremento de triglicéridos, en individuos que han vivido situaciones vitales estresantes de forma acumulativa⁶⁴. De igual forma, ha sido posible establecer la relación entre circunstancias sociales adversas y mayores tasas de prevalencia de obesidad^{68,69}.

La comprensión del gran abanico de posibilidades causales de la obesidad y sus redes de conexión tangibles, ha permitido la inclusión de alternativas terapéuticas que involucran un enfoque psico-social. Es por esto que opciones como la terapia comportamental y/o cognitiva conductual se incorporan al paradigma de tratamiento de la obesidad, formando parte de programas que abarcan integralmente la problemática, mediante modificaciones en el estilo de vida⁷⁰.

VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA OBESIDAD

La variación genética juega un papel determinante en la susceptibilidad o resistencia interindividual a los estímulos propicios para la aparición de la obesidad; entre ellos, el fácil acceso a los alimentos de alto contenido calórico y el gasto energético reducido⁷¹. De hecho, los estudios en gemelos y sujetos adoptados han demostrado que la heredabilidad de la obesidad es de aproximadamente un 40-70%⁷². Por otra parte, hay una serie de causas monogénicas raras y síndromes genéticos que tienen la obesidad como característica central, que proporcionaron los primeros indicios de cómo el desarrollo de la obesidad podría estar fuertemente influenciado por los genes^{72,73}.

Teniendo en cuenta la estimación de heredabilidad del IMC, en los últimos años se han hecho

grandes esfuerzos para identificar los factores genéticos que subyacen en el riesgo hereditario de esta enfermedad. Si bien la investigación se ha centrado en las variantes genéticas comunes de susceptibilidad a la obesidad, los loci, hasta ahora establecidos, confieren sólo una pequeña fracción de la variación en el IMC entre los individuos, y todavía hay mucho que aprender acerca de las consecuencias biológicas de las asociaciones. Esto está en marcado contraste con el éxito en la identificación de genes correspondientes a las formas raras de obesidad^{72,74}. En la actualidad, se han identificado más de 430 marcadores genéticos o regiones cromosómicas ligadas a rasgos relacionados con este problema de salud⁷⁵.

Una teoría común para explicar la manera en que los genes contribuyen a esta enfermedad es la acumulación de "genes ahorradores de energía", es decir, genes que permiten a las personas procesar de manera eficiente los alimentos para depositar grasa en los períodos de abundante consumo, lo que produjo importantes ventajas para la supervivencia en el pasado cuando las fuentes de alimentos eran escasas⁷². Esta hipótesis implica que los individuos que portan aquellos genes "ahorradores" son más susceptibles a la obesidad en las sociedades modernas con abundancia permanente de alimentos, y también explica la variación en la manera como las personas responden a las mismas presiones ambientales perjudiciales. Sin embargo, a pesar de la relativamente alta heredabilidad, la búsqueda de genes de susceptibilidad a la obesidad ha sido una tarea desafiante^{76,77}.

Se han descrito varios genes capaces de causar obesidad o de aumentar la susceptibilidad de desarrollarla; los de mayor atención son el gen *ob* y el gen *beta3*-adrenorreceptor. El gen *ob* codifica la proteína leptina en los adipocitos. La leptina actúa a nivel del hipotálamo e influye en las señales de saciedad. El gen *beta3*-adrenorreceptor, localizado principalmente en el tejido adiposo, regula la tasa metabólica en reposo y la oxidación de grasa en el ser humano. Los genes confieren la susceptibilidad a la obesidad, pero deben existir otros factores que la determinen, como son los factores ambientales⁷⁸⁻⁸¹.

Es así como, en la obesidad no sólo se hereda la predisposición a la adiposidad y la distribución de la masa corporal; algunos factores conductuales tiene componentes genéticos, como por ejemplo, las preferencias por las grasas, el horario para la ingesta de comidas, el grado de compensación calórica en respuesta a la restricción de alimentos y en algunas culturas, la inclinación por la actividad física⁸².

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica que se producen sin cambios en la secuencia de ADN. Cada uno de los más de 200 tipos de células humanas diferentes tiene esencialmente la misma secuencia genómica en un individuo dado. El epigenoma varía entre los diferentes tipos de células y es más dinámico en comparación con el genoma estático. El fenotipo celular y la capacidad de respuesta a las señales externas se rigen a través de variaciones en la metilación del ADN y modificaciones en histonas y cromatina^{83,84}. La metilación del ADN y las modificaciones de las histonas son los dos principales reguladores epigenéticos en las células de los mamíferos, los cuales están funcionalmente ligados a la transcripción y pueden proporcionar un mecanismo para la propagación estable de la actividad de los genes de una generación de células a la siguiente⁸⁵. La expresión de genes y proteínas también se regula post-transcripcionalmente por micro-ARN y otros pequeños ARN⁸⁶.

Debido a que las influencias exógenas pueden inducir modificaciones epigenéticas, la variación epigenética entre individuos puede estar determinada por factores genéticos o ambientales. La variación epigenética, ya sea innata o inducida, contribuye a la variación en la expresión génica, la gama de posibles respuestas individuales a estímulos internos y externos y subsecuentemente al riesgo de obesidad⁸⁷.

CONCLUSIÓN

La obesidad se constituye hoy en día como uno de los grandes retos del siglo. Sus monumentales implicaciones en los ámbitos sociales, psicológicos, económicos, y claro está,

su alto impacto a nivel de salud, debido a los esfuerzos millonarios necesarios para dar abasto a la cifra cada vez más numerosa de individuos que la padecen, ha generado una inquietud gigantesca en la comunidad científica, quienes tienen la posibilidad de brindar una posible solución mediante estrategias que motiven e incentiven la investigación profunda de las rutas etiológicas diversas que llevan a la conformación de esta patología. Sólo la implementación adecuada de intervenciones sinérgicas entre varias disciplinas, puede permitir despejar el panorama oscuro que actualmente se vislumbra. El carácter multifactorial y gran complejidad de la obesidad convoca entonces a invertir en métodos de promoción y prevención, así como, nuevas medidas terapéuticas que resulten eficaces en el abordaje integral, tanto psicológico como orgánico, de los pacientes que luchan día a día contra una enfermedad difícil de combatir.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Low S, Chin M, Deurenberg-Yap M. Review on Epidemic of Obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:57-65.
- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finnegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804-814.
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168:1609-1616.
- Organización Mundial de la Salud, OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. 2006. Revisado el 30 de mayo de 2013 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.
- World Health Organization. Report of a joint WHO/FAO Expert. Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series n° 916. 2011. Revisado el 30 de mayo de 2013 en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf.
- Wang Y, Baker JL, Hill JO, Dietz WH. Controversies regarding reported trends: has the obesity epidemic leveled off in the United States? *Adv Nutr* 2012;3:751-2.
- Córdoba JA. Overweight and obesity: public health problems in Mexico. *Cir Cir* 2009;77:393-4.
- Aballay LR, Eynard AR, Díaz Mdel P, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev* 2013;71:168-79.
- Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. 2010. Revisado el 18 de mayo de 2013 en: <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortalICBF/NormatividadGestion/ENSIN1>.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
- Allison DB, Downey M, Atkinson RL, Billington CJ, Bray GA, Eckel RH, Finkelstein EA, Jensen MD, Tremblay A. Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments commissioned by the Council of the Obesity Society. *Obesity* 2008;16:1161-77.
- McMillen IC, Rattanatr L, Duffield JA. The early origins of later obesity: pathways and mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 2009;646:71-81.
- Dammann KW, Smith C. Food-related environmental, behavioral, and personal factors associated with body mass index among urban, low-income African-American, American Indian, and Caucasian women. *Am J Health Promot* 2011;25:e1-e10.
- Lobanenkov V, Loukinov D, Pugacheva E. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Epigenomics* 2011;3:261-6.
- Gill T, King L, Bauman A, Vita P, Caterson I, Colagiuri S, Hebden L, Boylan S, Hector D, Khamalia A, Dickinson S, Gomez M. A "state of the knowledge" assessment of comprehensive interventions that address the drivers of obesity. Report prepared for the NHMRC Prevention and Community Health Committee. Sydney; Boden Institute, University of Sydney. 2011.
- Bennett K, Shepherd J, Janca A. Personality disorders and spirituality. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:79-83.
- Koelen JA, Luyten P, Eurelings-Bontekoe LH, Diguier

- L, Vermote R, Lowyck B, Bühring ME. The impact of level of personality organization on treatment response: a systematic review. *Psychiatry* 2012;75:355-74.
18. Grabski B, Gierowski JK. Personality disorders--different outlooks and attempts at their integration. *Psychiatr Pol* 2012;46:829-44.
 19. Petkova M, Nikolov V. Personality factors in obesity and chronic pain. *J Biomed Clin Res* 2009;2:103-8.
 20. Kalra G, De Sousa A, Sonavane S, Shah N. Psychological issues in pediatric obesity. *Ind Psychiatry J* 2012;21:11-7.
 21. Walders-Abramson N, Nadeau KJ, Kelsey MM, Schmiege SJ, Ellert S, Cejka A, Bhatnagar K, Zeitler P. Psychological functioning in adolescents with obesity co-morbidities. *Child Obes*. 2013;9:319-325.
 22. Latner JD, Ciao AC, Wendicke AU, Murakami JM, Durso LE. Community-based behavioral weight-loss treatment: Long-term maintenance of weight loss, physiological, and psychological outcomes. *Behav Res Ther* 2013;51:451-9.
 23. Raman J, Smith E, Hay P. The clinical obesity maintenance model: an integration of psychological constructs including mood, emotional regulation, disordered overeating, habitual cluster behaviours, health literacy and cognitive function. *J Obes* 2013;2013:240-128.
 24. Ruiz I, Santiago MJ, Bolaños P, Jáuregui I. Obesidad y rasgos de personalidad. *Trastornos de la Conducta Alimentaria* 2010;12:1330-48.
 25. López-Pantoja JL, Cabranes JA, Sanchez-Quintero S, Velao M, Sanz M, Torres-Pardo B, Ancín I, Cabrerizo L, Rubio MA, Lopez-Ibor JJ, Barabash A. Perfiles de personalidad en sujetos obesos y control medidos con cinco escalas estandarizadas de personalidad. *Actas Esp Psiquiatr* 2012;40:266-74.
 26. Carpiello B, Pinna F, Pillai G, Nonnoi V, Pisano E, Corrias S, Orrù MG, Orrù W, Velluzzi F, Loviselli A. Psychiatric comorbidity and quality of life in obese patients. Results from a case-control study. *Int J Psychiatry Med* 2009;39:63-78.
 27. Kark M, Neovius M, Rasmussen F. Obesity status and risk of disability pension due to psychiatric disorders. *Int J Obes* 2010;34:726-32.
 28. Darby A, Hay P, Mond J, Rodgers B, Owen C. Disordered eating behaviours and cognitions in young women with obesity: Relationship with psychological status. *Int J Obes* 2007;31:876-82.
 29. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Nieto FJ, Huang GH, Klein BE, Klein R. Obesity and depression symptoms in the beaver dam offspring study population. *Depress Anxiety* 2010;27:846-51.
 30. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2010;34:407-19.
 31. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Karam E, Kessler RC, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Ormel J, Villa JP, Uda H, Von Korff M. Obesity and mental disorders in the general population: Results from the world mental health surveys. *Int J Obes* 2008;32:192-200.
 32. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: Systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes* 2008;32:881-91.
 33. Zhao G, Ford ES, Dhingra S, Li C, Strine TW, Mokdad AH. Depression and anxiety among us adults: Associations with body mass index. *Int J Obes* 2009;33:257-66.
 34. Aldaqal SM, Sehlo MG. Self-esteem and quality of life in adolescents with extreme obesity in Saudi Arabia: the effect of weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:259-64.
 35. Abilés V, Rodríguez-Ruiz S, Abilés J, Mellado C, García A, Pérez de la Cruz A, Fernández-Santaella MC. Psychological characteristics of morbidly obese candidates for bariatric surgery. *Obese Surg* 2010;20:161-7.
 36. Kubik JF, Gill RS, Laffin M, Karmali S. The impact of bariatric surgery on psychological health. *J Obes* 2013;2013:1-5.
 37. Nieman P, Leblanc CM; Canadian Paediatric Society, Healthy Active Living and Sports Medicine Committee. Psychosocial aspects of child and adolescent obesity. *Paediatr Child Health* 2012;17:205-8.
 38. Yackobovitch-Gavan M, Meshy-Tamir R, Nagelberg N, Phillip M, Meyerovitch J. Psychosocial factors associated with depressive mood in israeli obese adolescents. *J Health Psychol* 2013. Artículo en prensa.
 39. Komulainen T, Keränen AM, Rasinaho E, Hakko H, Savolainen MJ, Kujari ML, Reponen A, Lindeman S. Quitting a weight loss program is associated with anhedonia: preliminary findings of the Lifestyle Intervention Treatment Evaluation Study in northern Finland. *Int J Circumpolar Health* 2011;70:72-8.
 40. Keränen AM, Rasinaho E, Hakko H, Savolainen

- M, Lindeman S. Eating behavior in obese and overweight persons with and without anhedonia. *Appetite* 2010;55:726-9.
41. Hammerton G, Thapar A, Thapar AK. Association between obesity and depressive disorder in adolescents at high risk for depression. *Int J Obes* 2013. Artículo en prensa.
 42. Proyer RT, Neukom M. Ridicule and being laughed at in the family: Gelotophobia, gelotophilia, and katagelastism in young children and their parents. *Int J Psychol* 2013. Artículo en prensa.
 43. Sarid O, Ruch W, Proyer RT. Gelotophobia in Israel: on the assessment of the fear of being laughed at. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2011;48:12-8.
 44. Pontiroli AE, Fossati A, Vedani P, Fiorilli M, Folli F, Paganelli M, Marchi M, Maffei C. Postsurgery adherence to scheduled visits and compliance, more than personality disorders, predict outcome of bariatric restrictive surgery in morbidly obese patients. *Obese Surg* 2007;17:1492-7.
 45. Mather AA, Cox BJ, Enns MW, Sareen J. Associations between body weight and personality disorders in a nationally representative sample. *Psychosom Med* 2008;70:1012-9.
 46. Ho CH, Kingree JB, Thompson MP. Associations between juvenile delinquency and weight-related variables: analyses from a national sample of high school students. *Int J Eat Disord* 2006;39:477-83.
 47. Sandoya E, Schwedt E, Moreira V, Schettini C, Bianchi M, Senra H. Obesidad en adultos: prevalencia y evolución. *Rev. urug. Cardiol* 2007;22:130-2.
 48. Poursharifa H, Bidadianb M, Bahramizadehb H, Salehinezhadb MA. The relationship between early maladaptive schemas and aspects of identity in obesity. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2011;30:517-23.
 49. Shorey RC, Anderson S, Stuart GL. The relation between antisocial and borderline personality symptoms and early maladaptive schemas in a treatment seeking sample of male substance users. *Clin Psychol Psychother* 2013. Artículo en prensa.
 50. Roelofs J, Onckels L, Muris P. Attachment quality and psychopathological symptoms in clinically referred adolescents: the mediating role of early maladaptive schema. *J Child Fam Stud* 2013;22:377-85.
 51. Hurley S. The impact of maladaptive schema on disordered eating: a collective case study. *Scholar Commons, University of South Florida*. 2010. Revisado el 23 de mayo de 2013 en: <http://scholarcommons.usf.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=4789&context=etd>
 52. Bidadian M, Bahramizadeh H, Poursharifi H. Obesity and quality of life: the role of early maladaptive schemas. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2011;30:993-8.
 53. Moloodi R, Dezhkam M, Mootabi F, Omidvar N. Comparison of early maladaptive schema in obese binge eaters and obese non-binge eaters. *Journal of Behavioral Sciences* 2010;4:9-10.
 54. Salvador M. La investigación sobre los sucesos vitales como marco de referencia para el cambio evolutivo. 1990. Revisado el 30 de mayo de 2013 en: <http://www.uji.es/bin/publ/edicions/jfi1/invest.pdf>.
 55. Buendía J, Mira JM. Eventos vitales, afrontamiento y desarrollo: un estudio sobre el estrés infantil. Ed. Edictum; 1993:13-20.
 56. Lidz T. Adolf Meyer and the development of American psychiatry. *Am J Psychiatry* 1966;123:320-32.
 57. Holmes TH, Rahe R. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967;11:213-8.
 58. Karnberg F, Johannesson KB. Posttraumatic stress: what we should do after adverse life events. *Lakartidningen* 2013;110:95-8.
 59. Keyes KM, Hatzenbuehler ML, Hasin DS. Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: the epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology* 2011;218:1-17.
 60. De Venter M, Demyttenaere K, Bruffaerts R. The relationship between adverse childhood experiences and mental health in adulthood. A systematic literature review. *Tijdschr Psychiatr* 2013;55:259-68.
 61. Fernández-Fernández V, Márquez-González M, Losada-Baltar A, García PE, Romero-Moreno R. Design and validation of the scales for the assessment of the psychological impact of past life events: the role of ruminative thought and personal growth. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2013; 48:161-70.
 62. Trollope AF, Gutiérrez-Mecinas M, Mifsud KR, Collins A, Saunderson EA, Reul JM. Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Exp Neurol* 2012;233:3-11.
 63. Pasquali R. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264:20-35.

64. Holvoet, P. Stress in obesity and associated metabolic and cardiovascular disorders. *Scientifica* 2012;2012:1-19.
65. Stewart-Knox B., Duffy ME., Bunting B., Parr H., Vas de Almeida MD, Gibney M. Associations between obesity (BMI and waist circumference) and socio-demographic factors, physical activity, dietary habits, life events, resilience, mood, perceived stress and hopelessness in healthy older Europeans. *BMC Public Health*. 2012;12:424-35
66. Müller R. Psychological consequences of obesity. *Ther Umsch* 2013;70:87-91.
67. Pyykkönen AJ, Räikkönen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B. Stressful life events and the metabolic syndrome: the prevalence, prediction and prevention of diabetes (PPP)-botnia study. *Diabetes Care* 2010;33:378-84.
68. Karasu SR. Of Mind and matter: psychological dimensions in obesity. *Am J Psychother* 2012;66:111-28.
69. Gundersen C, Mahatmya D, Garasky S, Lohman B. Linking psychosocial stressors and childhood obesity. *Obesity Reviews* 2011;12:e54-e63.
70. Collins JC, Bentz JE. Behavioral and psychological factors in obesity. *The Journal of Lancaster General Hospital* 2009;124:124-7.
71. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.
72. D'Angelo CS, Koiffmann CP. Copy number variants in obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. *J Obes* 2012;2012:1-15.
73. Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:733-51.
74. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet* 2009;10:431-42.
75. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology* 2012;153:1025-30.
76. Day FR, Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:222-38.
77. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep* 2010;10:498-505.
78. González-Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, Padilla López CA, García García I. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar* 2012;35:285-93.
79. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Current Genomics* 2011;12:154-68.
80. Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2080-6.
81. Cheung WW, Mao P. Recent advances in obesity: genetics and beyond. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:1-11.
82. Bersh Sonia. La obesidad: aspectos psicológicos y conductuales. *Rev Colomb Psiquiatr* 2006;35:537-46.
83. Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med* 2010;16:7-16.
84. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology* 2012;153:1025-30.
85. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh GH, Wong AH, Feldcamp LA, Virtanen C, Halfvarson J, Tysk C, McRae AF, Visscher PM, Montgomery GW, Gottesman II, Martin NG, Petronis A. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet* 2009;41:240-5.
86. Saetrom P, Snøve O, Jr, Rossi JJ. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007;61:17R-23R.
87. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity* 2010;105:105-12.

EL PAPEL DE LOS TRIGLICÉRIDOS EN LA ATEROSCLEROSIS Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA: UNA RUTA DESCONOCIDA.

Marcelo Alejandro Storino Farina¹, Miguel Ángel Contreras Zambrano²

¹Medistar Servicios Médicos en Caracas, Gerencia Médica Merck Sharp & Dohme, Caracas, Venezuela. ²Centro Médico "El Valle". Nueva Esparta, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 123-127

RESUMEN

Fue hace 30 años cuando la relación entre hipertrigliceridemia y la enfermedad de la arteria coronaria se postuló por primera vez y luego se confirmó en muchos artículos, así como en el estudio PROCAM.

La condición de resistencia a la insulina tiene un perfil lipídico y la capacidad intestinal para producir quilomicrones postprandiales distintiva, que cada vez es más relevante. La absorción de colesterol es regulada por un portador (NPC1L1) cuya expresión está aumentada en los pacientes diabéticos y con resistencia a la insulina, que desempeña un papel importante en el origen de la dislipidemia postprandial, que es una respuesta fisiológica durante todo el día siempre que la ingesta oral-grasa supera la necesidad.

Un gran número de estudios han demostrado que la dislipidemia postprandial contribuye al desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad de la arteria coronaria (CAD). Los pacientes obesos y diabéticos, así como aquellos con síndrome metabólico a menudo tienen dislipidemia postprandial. El paciente diabético se caracteriza esencialmente por tener niveles elevados de colesterol no-HDL en lugar de los altos niveles de LDL. Este no-HDL cuenta con acciones para muchas partículas aterogénicas, denominándose "riesgo residual" y que no está cubierto por el uso de las estatinas.

Debido a todas estas pruebas, creemos que la normalización de la medición de los niveles de triglicéridos postprandiales debe ser pertinente con el fin de utilizar este parámetro como un factor de riesgo directamente relacionado con la patogénesis de la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares.

Palabras clave: triglicéridos, resistencia a la insulina, colesterol No-HDL.

ABSTRACT:

It was 30 years ago when the relationship between hypertriglyceridemia and coronary artery disease was first postulated and then it was confirmed in many articles as well as in the PROCAM study.

The insulin-resistance condition has a distinctive lipid profile and the intestinal ability to produce postprandial chylomicrons it's becoming more relevant. Cholesterol absorption is regulated by a carrier (NPC1L1) whose expression is increased in diabetic and insulin-resistance patients and it plays an important role originating postprandial dyslipidemia, which is a physiological response throughout the day whenever the fatty oral intake exceeds the need of it.

A large number of studies have shown that postprandial dyslipidemia contributes to developing atherosclerosis and coronary artery disease (CAD). Obese and diabetic patients as well as those with metabolic syndrome often have postprandial dyslipidemia. The diabetic patient is essentially characterized for having elevated levels of Non-HDL cholesterol rather than high levels of LDL. This Non-HDL share accounts for many atherogenic particles, it is called "Residual Risk" and it is not covered by the use of statins.

Due to all these evidence we believe the standardization of measuring postprandial triglycerides levels to be pertinent in order to use this parameter as a risk factor directly related with the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular events.

Key words: triglycerides, insulin resistance, Non-HDL cholesterol.

Artículo recibido en: Julio 2013 . Aceptado para publicación en: Agosto 2013

Dirigir correspondencia a: Marcelo Storino; Email: marcelo.storino@merck.com; storino1974@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que la relación entre diabetes mellitus y dislipidemia conduce a un incremento significativo en el riesgo cardiovascular. Al estudiar dicha asociación, surgen numerosas interrogantes que llevan a respuestas interesantes, las cuales se han desarrollado de manera detallada en la presente revisión.

¿Cuál es el perfil lipídico de la insulino-resistencia?

El perfil lipídico característico de la insulino-resistencia consiste en triglicéridos elevados, disminución de HDL, aumento de APO B y niveles normales de LDL, con un predominio de la LDL pequeña y densa ¹. Dentro de todo este proceso juega un rol fundamental la alteración del metabolismo postprandial con elevación de los quilomicrones y sus remanentes los cuales son aterogénicos al ser retenidos en la pared vascular^{1,2} (Figura 1).

En los individuos con resistencia a la insulina ocurre también un incremento en el tiempo de permanencia de los quilomicrones y sus remanentes, lo cual contribuye a la aterogénesis propia de esta condición.

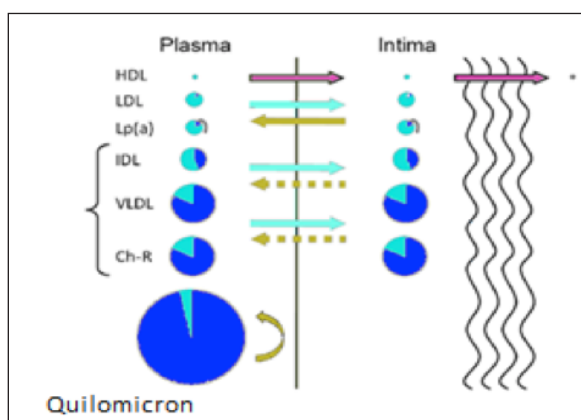


Fig. 1: Las partículas conocidas como remanentes de quilomicrones, tienen un alto potencial aterogénico por su tendencia a ser retenidas en la pared vascular (15)

¿Cuál es el papel del intestino en la lipemia postprandial?

Cada vez toma más relevancia la capacidad del intestino para producir las partículas de quilomicrones después de la ingesta alimentaria.

El enterocito se encarga de ensamblar estas partículas a través de ApoB48 y una enzima conocida como MTTP (proteína microsomal transferidora de triglicéridos)³.

La absorción del colesterol a través del intestino juega un rol fundamental en el proceso de síntesis de los quilomicrones al estimular la enzima MTTP. Dicho proceso de absorción es regulado por un transportador conocido como NPC1L1 (Niemann Pick C1 like 1), cuya expresión aumenta en los pacientes diabéticos y con Insulino-resistencia y constituye un eslabón fundamental en la cadena que origina la dislipidemia postprandial ⁴ (Figura 2).

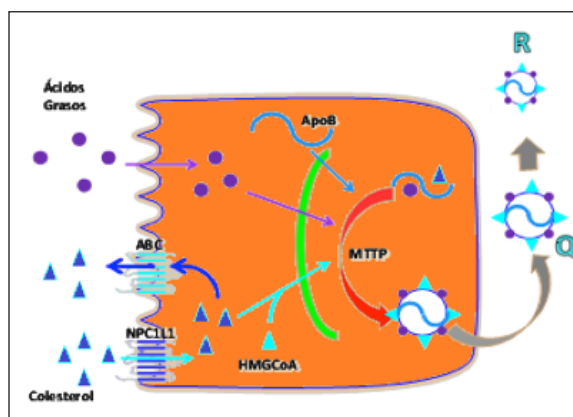


Fig. 2: MECANISMO DE LA DISLIPIDEMIA DEL DIABETICO. El aumento de la expresión del transportador NPC1L1 estimula el proceso de ensamblaje de quilomicrones por medio de la enzima MTTP⁴.

¿Qué es el Colesterol No-HDL y cuál es su importancia?

El colesterol No-HDL sirve para medir indirectamente el total de partículas aterogénicas circulantes que contienen ApoB e incluye además del LDL, al IDL, VLDL, lipoproteína (a), quilomicrones y sus remanentes. Estas fracciones no son tomadas en cuenta cuando utilizamos únicamente al LDL y pueden servir de base para estimar parte del riesgo residual, no cubierto con el uso de estatinas. Este marcador se calcula restando el colesterol total menos el C-HDL⁵. El perfil del diabético se caracteriza esencialmente por aumento de los niveles de colesterol No-HDL, más que por un aumento del LDL⁴.

¿Cómo actúa el Ezetimibe?

La diana terapéutica de la molécula Ezetimibe

es el transportador NPC1L1. Este transportador se encuentra preferencialmente a nivel del intestino delgado pero también se expresa a nivel de la membrana apical de los hepatocitos⁶. Las acciones del NPC1L1 son:

- a. Permitir la absorción del colesterol a nivel intestinal.
- b. Favorecer la reabsorción hepática del colesterol, impidiendo su eliminación biliar⁶ (Figura 3).

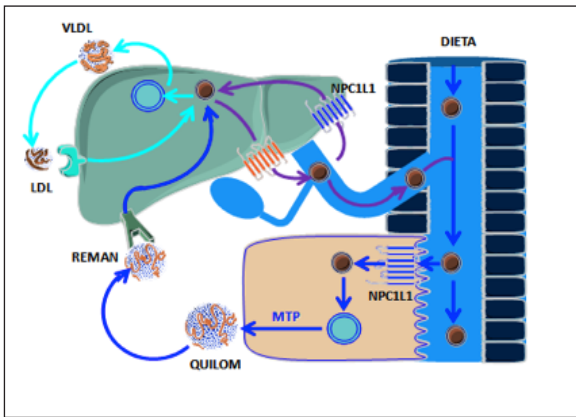


Fig. 3: Acción del Transportador NPC1L1 a nivel intestinal y hepático⁶.

Por tanto, Ezetimibe, al disminuir el acúmulo hepático de colesterol, es capaz de bloquear las vías inflamatorias productoras de Proteína C Reactiva y determinantes para la aparición del hígado graso⁶ (Figura 4).

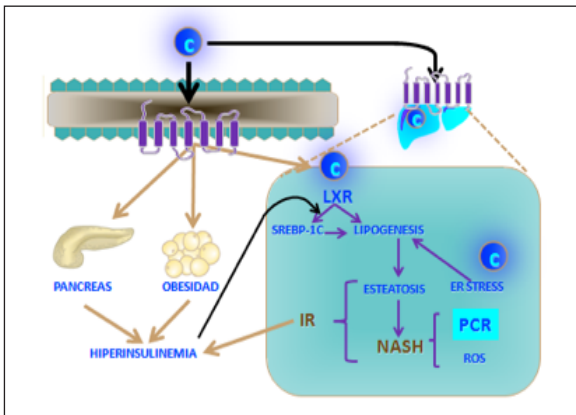


Fig. 4: Acción del Transportador NPC1L1 a nivel Hepático favorece la producción de PCR y el Hígado Graso⁶.

¿Tiene Ezetimibe una ventaja especial en Diabetes?

Según lo expresado en los puntos anteriores, la molécula de Ezetimibe tendría una acción especial

en diabetes, ya que en estos pacientes aumenta la expresión del NPC1L1⁶, por lo cual el uso de este fármaco conlleva a una disminución significativa en las partículas que constituyen el colesterol No-HDL, especialmente quilomicrones y sus remanentes⁵.

¿Tenemos evidencia experimental?

Diversos estudios clínicos han demostrado de manera experimental la acción superior de la asociación Ezetimibe-Simvastatina sobre la monoterapia con simvastatina en el metabolismo postprandial de los pacientes diabéticos. El Grupo de la Dra. Rivellese demostró recientemente que la inhibición dual favorece la producción de quilomicrones pobres en colesterol y partículas de VLDL con menor potencial aterogénico⁷.

Complementariamente, el grupo del Dr. Yunoki confirmó que dicho efecto se refleja en mejoría del proceso de disfunción endotelial⁸. Finalmente, la combinación Ezetimibe-Simvastatina disminuye la retención de quilomicrones a nivel de la pared arterial y las posibles lesiones a nivel del miocardio relacionadas con estas partículas⁹.

¿Tenemos evidencia clínica?

Un metanálisis del grupo de L.A. Leiter que abarcó 27 estudios publicados con 21.794 pacientes, comparó el efecto de Ezetimibe-Estatina Vs una Estatina sola en pacientes diabéticos y no diabéticos. La combinación fue más efectiva para disminuir colesterol total, LDL, No HDL, triglicéridos y proteína C reactiva¹⁰. Incluso, dicho efecto fue más relevante en los pacientes diabéticos, confirmando los hallazgos fisiopatológicos analizados en los puntos anteriores¹⁰ (Figura 5).

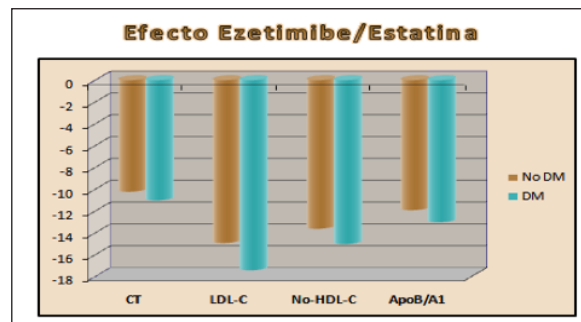


Fig. 5: Metanálisis inhibición dual en diabéticos¹⁰.

Los Grupos de E. Vaverkova¹¹, K. Okada¹², y de Conard y Bays¹³ publicaron una serie de estudios durante los años 2010 y 2012 que confirman las conclusiones expresadas; la inhibición dual tiene beneficios adicionales en el paciente diabético¹¹⁻¹³.

El Futuro

Recientemente se ha generado una controversia con el uso de dosis altas de estatinas, las cuales favorecerían la aparición de nuevos casos de diabetes, especialmente las estatinas lipofílicas¹⁴. El mecanismo implicado sería la inhibición de la vía del mevalonato, involucrado en el transporte de la molécula del GLUT4, fundamental para la entrada de la glucosa a nivel celular¹³. Por el contrario, la molécula de Ezetimibe contribuiría a disminuir los niveles de glucemia¹⁴.

Un estudio reciente de S. Yang¹⁵ demostró que el uso crónico de Ezetimibe en animales de experimentación aumenta los niveles de GLP-1 activo, con aumento de la masa beta pancreática y mejora del control glucémico.

Los estudios más recientes sobre genética de lípidos han reafirmado el papel del colesterol LDL y los triglicéridos sobre la cardiopatía isquémica. No así, el papel del HDL, el cual no ha mostrado una asociación robusta, lo cual explicaría en parte, la falla en la efectividad de la intervención farmacológica sobre este factor. Podríamos concluir que, según la genética, la intervención conjunta sobre LDL-C y lípidos postprandiales contribuiría a disminuir el riesgo residual en coronariopatías¹⁶.

CONCLUSIONES

El paciente diabético o con resistencia a la insulina tiene un riesgo cardiovascular elevado, y si a eso le agregamos el trastorno lipídico y su difícil control, se explica la dificultad para lograr las metas, no solo en Venezuela sino en el mundo; pero recientemente se han conocido nuevos sistemas fisiopatologías en estos pacientes, en especial lo que se refiere a los triglicéridos y su papel en la inflamación endotelial.

Es de nuestro interés conocer y fomentar trabajos de investigación en relación al papel

de los triglicéridos postprandiales en el paciente diabético, ya que esta podría ser una nueva ventana terapéutica que ayude a llevar cada día más pacientes con trastornos metabólicos a metas en lo referente a su perfil lipídico.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

MS es Gerente Médico de la línea cardiometabólica de MSD Venezuela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan DC, Watts GF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:13-30.
2. Nordestgaard BG, Freiberg JJ. Clinical relevance of non-fasting and postprandial hypertriglyceridemia and remnant cholesterol. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9:281-286.
3. Warnakula S, Hsieh J, Adeli K, Hussain MM, Tso P, Proctor SD. New insights into how the intestine can regulate lipid homeostasis and impact vascular disease: frontiers for new pharmaceutical therapies to lower cardiovascular disease risk. *Can J Cardiol*. 2011; 27:183-191.
4. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006;49:1008-1016.
5. Jacobson, TA. 'Trig-onometry': non-high-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target in dyslipidaemia. *Int J Clin Pract*. 2011;65:82-101.
6. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol* 2011;73:239-259
7. Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, Patti L, Cipriano P, Mangione A, Riccardi G, Rivellese AA. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011;217:142-148.
8. Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, Enko K, Kohno K, Morita H, Kusano KF, Ito H. Ezetimibe improves postprandial hyperlipemia and its induced endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2011;217:486-491.

9. Borthwick F, Warnakula S, Mangat R, Uwiera RR, Russell JC, Kelly SE, Lee CY, Hryshko L, Mamo JC, Rye KA, Lopaschuk GD, Proctor SD. ApoA-1 infusion reduces arterial cholesterol and myocardial lesions in a rat model of cardiac dysfunction and insulin resistance. *Atherosclerosis*. 2012;222:402-408.
10. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:615-628.
11. Vaverkova H, Farnier M, Aversa M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:61-74.
12. Okada K, Yagyu H, Kotani K, Miyamoto M, Osuga J, Nagasaka S, Ishibashi S. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010;57:903-908.
13. Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:210-218.
14. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Lipid-lowering agents and new onset diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1965-1970.
15. Yang SJ, Choi JM, Kim L, Kim BJ, Sohn JH, Kim WJ, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Park CY. Chronic administration of ezetimibe increases active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control and pancreatic beta cell mass in a rat model of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;407:153-157.
16. Keenan TE, Rader DJ. Genetics of lipid traits and relationship to coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:396.

TRABAJOS ORIGINALES

FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN INDÍGENAS DE LA ETNIA WARAO DE BARRANCAS DEL ORINOCO, ESTADO MONAGAS. VENEZUELA.

Nafxiel Brito¹, Alejandra Córcega¹, Melania Marín², José F. Bognanno², Rubén J. Alcázar C.³, Karlen Pérez².

¹Escuela de Ciencias de La Salud Dr. "Francisco Battistini Casalta", Universidad de Oriente, Bolívar, Venezuela. ²Dpto. de Medicina Interna, Hospital Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. ³Hospital tipo 1 Dr "Tulio López Ramírez", Barrancas del Orinoco, Estado Monagas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 128-140

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de Síndrome Metabólico (SM) en indígenas de la etnia *Warao* de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas. Marzo, 2011.

Materiales y Métodos: Tipo de estudio descriptivo, observacional y de corte transversal. Universo de 140 personas, muestra de 61 personas, con edades comprendidas entre 30-69 años. Se determinaron datos de identificación, parámetros antropométricos, determinación del perfil lipídico y glicemia en ayunas. El diagnóstico de SM se realizó de acuerdo a los criterios del Adult Panel Treatment III (ATP III), Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).

Resultados: El promedio de circunferencia abdominal fue de 91,02±11,50 cm (femenino 91,44±9,95 cm; masculino 90,48±13,39 cm). La frecuencia de obesidad abdominal fue de 54,1% según ALAD; 75,4% según IDF y 44,3% por ATP III. La frecuencia de HDL-c bajo fue de 67,21% (85,3% femenino y 44,4% masculino). El 29,51% tuvieron triglicéridos altos. La frecuencia de glicemia ≥ 100 mg/dL fue de 9,84% (14,7% en mujeres y 3,7% en hombres). El 49,2% tenían cifras tensionales $\geq 130/85$ mm Hg (41,2% femenino y 59,3% masculino). El 32,79% presentaron criterios para SM según la ALAD, el 40,98% según la IDF y el 27,87% según la ATP III.

Conclusión: Los indígenas de la etnia *Warao* de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas, presentaron una alta frecuencia de síndrome metabólico.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, *Warao*, obesidad, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of metabolic syndrome (MS) in *Warao* Indians from the Barrancas del Orinoco, Monagas State, Venezuela.

Materials and Methods: Cross sectional study, descriptive and observational. The population was 140 subjects and the sample was 61 subjects of both sexes with ages between 30-69 years. Identification data, anthropometric parameters, lipid profile and fasting glucose were determined. The diagnosis was made according to the criteria of the Adult Treatment Panel III (ATP III), International Diabetes Federation (IDF) and the American Diabetes Association (ALAD). Data were analyzed using SPSS 19.

Results: The average of the abdominal circumference was 91.02 \pm 11.50 cm (91.44 \pm 9.95 cm in female, 90.48 \pm 13.39 cm in male). The frequency of abdominal obesity was 54.1% according ALAD; the 75.4% and 44.3% according to IDF and ATP III respectively. The frequency of low HDL-c was 67.21% (85.3% in female and 44.4% in male). The 29.51% had high triglycerides. The frequency of blood glucose ≥ 100 mg/dl was 9.84% (14.7% in female and 3.7% in men). The 49.2% had blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg (41.2% in female and 59.3% in male). The 32.79% showed criteria for MS according to ALAD, 40.98% according to the IDF and 27.87% according to ATP III.

Conclusion: The *Warao* Indians of the Orinoco Barrancas, Monagas State, presented a high frequency of meta

Artículo recibido en: Julio 2013. Aceptado para publicación en: Septiembre 2013.

Dirigir correspondencia a: Nafxiel Brito, Email: nafxiel@gmail.com

bolic syndrome.

Key words: Metabolic Syndrome, Warao, obesity, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico es una entidad clínica semiológica resultante de la asociación de desórdenes metabólicos, funcionales y estructurales, relacionado a un nexo fisiopatológico común: la obesidad central, que conlleva a la aparición de hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión, hiperuricemia, un estado protrombótico, proinflamatorio y disfunción endotelial¹⁻⁴.

En 1923, Kylin⁵ hace su primera descripción, quien asoció en una única entidad la hipertensión, gota e hiperuricemia. En 1936, Himsworth⁶ establece un hito en el conocimiento de la Diabetes dividiéndola en dos tipos: insulinosensibles e insulinoresistentes, pero es sin duda la figura de Jean Vague⁷, en 1947, la que dará el marco clínico a esta asociación metabólica en las siguientes décadas, al diferenciar las formas masculinas de la obesidad (centrales) de las ginecoides o femeninas. Estos trabajos fueron retomados en la década de 1970 por Bjorntorp⁸ y Kissebah y cols.⁹, al señalar la importancia fundamental del tejido adiposo de tipo hipertrófico, particularmente en su localización intraabdominal en la patogenia del síndrome. Para 1988, Gerald Reaven reunió un grupo de trastornos metabólicos (insulinoresistencia, Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemias aterogénicas, hipertensión), nominándolo para esa época Síndrome X, destacando su asociación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular¹⁰.

La prevalencia del Síndrome Metabólico varía de una nación a otra, y ello se refleja en parte por los diferentes grupos etarios y la composición étnica de las poblaciones estudiadas, así como también por los criterios diagnósticos aplicados. En términos generales, la prevalencia de dicho síndrome aumenta con el envejecimiento.

Sin embargo, la intensidad es cada vez mayor cuando existe obesidad en niños lo que constituye un signo preliminar del Síndrome Metabólico en poblaciones más jóvenes¹¹. En América Latina se espera un incremento del 14% en los próximos 10

años. En Venezuela se estima que la prevalencia varíe entre 26% y 31% de la población general¹².

El trastorno se define de varias maneras, pero en un futuro próximo una nueva definición será aplicable en todo el mundo⁴. El primero en definirlo fue la Organización Mundial de la Salud en 1999¹³. Para ese mismo año el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia de la Insulina (EGIR) propuso sus criterios¹³. En el 2001, the Adult Treatment Panel III (ATP III) establece sus criterios, donde su principal objetivo fue identificar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los individuos con Síndrome Metabólico, siendo sus criterios fácilmente aplicables en la clínica diaria y basados en la evidencia¹³⁻¹⁵. En el 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) propuso sus criterios diagnósticos para Síndrome Metabólico, y determinó el perímetro de cintura de acuerdo a los diferentes grupos étnicos/regionales^{3,13}.

El Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO), grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), determinaron que el punto de corte de circunferencia abdominal es de 94cm para hombres (como el de EGIR) y alrededor de 90cm para mujeres, que por consenso se homologó con el de 88cm utilizado por ATP III¹², pero posteriormente, a mediados de 2011, el mismo grupo determinó que la circunferencia abdominal sea de 90cm para las mujeres y en los hombres con el mismo perímetro antes mencionado¹⁶.

La ALAD recomienda utilizar en la práctica clínica la definición de la IDF con los nuevos criterios latinoamericanos. Sin embargo, para estudios epidemiológicos se recomienda identificar también el Síndrome Metabólico con el criterio de ATP III con el fin de poder comparar los resultados¹².

La obesidad forma parte importante del Síndrome Metabólico, y el perímetro abdominal ha sido motivo de discusión debido a la variabilidad fenotípica de las poblaciones a estudiar y, en las poblaciones de Latinoamérica es reciente lo que

se maneja con respecto a este parámetro^{3,13-16}. La prevalencia de obesidad es cada vez mayor, y se ha demostrado ampliamente que los individuos con aumento del tejido adiposo tienen mayor predisposición a desarrollar diversas patologías, que afectan la calidad de vida de los afectados, y actualmente es considerada como una enfermedad¹⁷⁻²⁷. Los individuos con obesidad tienen niveles elevados de leptina y resistencia a la misma²⁸, además de niveles bajos de adiponectina, disfunción endotelial, dislipidemias, aterosclerosis, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, cada parámetro estrechamente relacionado con diferentes mecanismos fisiopatológicos que aumentan el riesgo cardiovascular²⁹⁻⁵⁹.

En Venezuela existen cerca de 40 pueblos indígenas que representan la continuidad histórica y lingüística de aquellos que para el momento de la conquista española ocupaban el territorio nacional. Las mayores proporciones de población indígena están localizadas en el Estado Zulia (63%) donde más de 50% habitan en zonas urbanas y suburbanas, Estado Amazonas (12%), Bolívar (11,2%) y Estado Delta Amacuro (6,6%), donde 52% de la población indígena habita en zonas rurales, en sus comunidades, y 48% en zonas urbanas⁶⁰.

Los indígenas de la etnia *Warao* ocupan el Delta del Orinoco desde sus comienzos y continúan habitando en la región, donde se dedican a la pesca y a la artesanía cestera. En las décadas finales del siglo XX, 1960 específicamente, migraron desde medios rurales a medios urbanos en búsqueda de mejoras en su calidad de vida, hecho que provocó alteraciones en su estilo de vida, favoreciendo hábitos sedentarios. En general, la etnia *Warao* está sometida a un proceso acelerado de cambio, que afecta todo su sistema, resultado de relaciones más constantes y profundas con la sociedad^{61,62}.

Se desconoce la frecuencia de Síndrome Metabólico en la etnia *Warao*, por lo que surge la necesidad de la realización del presente trabajo de investigación en esas comunidades. En vista del corto tiempo, las dificultades y recursos necesarios para realizar un trabajo exhaustivo en comunidades indígenas radicadas en el

Estado Delta Amacuro, y muy particularmente en el Municipio Antonio Díaz de esa entidad, se decidió iniciar esta investigación con una muestra de indígenas que han migrado hacia la población ubicada en Barrancas del Orinoco, Municipio Sotillo del Estado Monagas-Venezuela. En ese ambiente de transculturización hay que tomar en cuenta, que estos grupos han cambiado sus hábitos adoptando costumbres y vicios que los predisponen a padecer diversas enfermedades, especialmente las de origen cardiovascular y endocrino-metabólico, en particular el Síndrome Metabólico.

Considerando que no existen estudios previos que evalúen los componentes del Síndrome Metabólico en los pobladores indígenas de la etnia *Warao*, que habitan en Barrancas del Orinoco, Municipio Sotillo, Estado Monagas, Venezuela, se plantea la realización del presente trabajo de investigación con el objetivo de determinar la frecuencia de Síndrome Metabólico en esta etnia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo y corte transversal.

Localización geográfica: Barrancas del Orinoco, Parroquia Barrancas del Orinoco, Municipio Sotillo, Estado Monagas, Venezuela. Marzo, 2011.

Universo: 140 habitantes de la comunidad indígena *Warao* con edades comprendidas entre 30 y 69 años.

Muestra: La muestra estuvo constituida por aquellas personas que de forma voluntaria quisieron participar en el estudio, debido al difícil abordaje de los habitantes de la comunidad en ser partícipes en este tipo de investigación.

Criterios de Exclusión: Mujeres indígenas que estén embarazadas, indígenas que tengan enfermedad de base tales como hipotiroidismo, tuberculosis, acromegalia, cáncer y bajo tratamiento glucocorticoideo. Menores de 30 años de edad.

Materiales utilizados: Esfigmomanómetro:

Welch Allyn mod Aneroide integrado clásico DS48A tycos. Cinta métrica de plástico, Balanza Digital: Modelo 306 Glass Scale, Guantes estériles. Jeringas de 10 cc. Scalp vein N° 23. Alcohol isopropílico al 70%. Algodón. Tubos de ensayo.

Procedimientos empleados para la recolección de datos

Se utilizó un instrumento para la recolección de datos, precisando la identificación de las personas a participar en el estudio a través de su cédula de identidad; se obtuvieron datos correspondientes a nombres, apellidos, edad y sexo. Se obtuvo consentimiento informado por escrito, donde se explicaron los objetivos del trabajo y los beneficios que van a recibir por participar en el mismo. En el mismo momento,

se tomaron medidas antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura, índice de masa corporal y medición de la presión arterial.

Se obtuvo una muestra de sangre, en ayunas de 12 horas, para medir perfil lipídico: colesterol total, colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-c), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (LDL-c) y triglicéridos, y finalmente la determinación de glicemia en ayunas. Se emplearon los reactivos Colestat enzimático AA junto con HDL colesterol reactivo precipitante, LDL colesterol reactivo precipitante, calibrador A plus para determinación de triglicéridos y glicemia enzimática AA por medio de un analizador automático de Wiener Lab⁶³⁻⁶⁷.

Los criterios de SM se realizaron de acuerdo al ATP III, IDF y ALAD (Fig. 1)

Parámetro	ATP III-AHANHLBI	IDF	IDF
Obesidad Abdominal	Perimetro de cintura >102cm en hombres (para hispanos >94cm) y >88cm en mujeres	Perimetro de cintura ≥90cm en hombres y ≥ 80cm en mujeres (para Asia y Latinoamérica)	Perimetro de cintura ≥94cm en hombres y ≥ 88*cm en mujeres
Triglicéridos altos	≥150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiente específico)	>150mg/dl (o en tratamiento hipolipemiente específico)	>150mg/dl (o en tratamiento hipolipemiente específico)
HDL-c Bajo	<40mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre HDL-c)		
PA elevada	>130/85 mm/Hg	PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo	PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Alteración en la regulación de la glucosa	Glucemia ayunas ≥100 mg/dl o en tratamiento para glucemia elevada	Glucemia en ayunas ≥100mg/dl o DM2 diagnosticada previamente	Glucemia anormal en ayunas intolerancia a la glucosa o diabetes
Diagnóstico	3 de los 5	Obesidad abdominal +2 de los cuatro restantes	Obesidad abdominal +2 de los cuatro restantes

Figura I. Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico

*Posteriormente fue cambiado a 90cm por el mismo grupo de investigadores¹⁶

Fuente: Datos obtenidos del Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO) 2010¹²

Análisis Estadístico

Los resultados se presentaron mediante gráficos de barras y tablas de contingencia. Se analizaron por estadísticas descriptivas (media, desviación típica, frecuencias absolutas y relativas). Las variables se ordenaron y analizaron por medio de tablas de contingencia en el Programa Estadístico SPSS 19.0 Versión Windows (español). De igual forma, los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables

en estudio. Se utilizó como prueba estadística Chi-cuadrado para comparar la afectación según género y edad, y el índice Kappa de Cohen para comparar la concordancia de la frecuencia de SM de acuerdo a cada criterio, se consideró la significancia estadística un valor de p<0,05. Se utilizó el programa Microsoft Excel 2007, para dar formato a las tablas y gráficos del estudio.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 61 personas

que voluntariamente se ofrecieron a participar en el estudio, de ellos, 34 eran del género femenino y 27 masculinos. Se encontró que la media general del índice de masa corporal fue de $27,31 \pm 4,74$ kg/m² (género Femenino de $27,43 \pm 5,52$ kg/m² y Masculino de $27,15 \pm 3,61$ kg/m²). La frecuencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo a género se observa en tabla I. No hubo diferencia en la distribución del estado nutricional en relación al sexo.

El promedio de la circunferencia abdominal fue de $91,02 \pm 11,50$ cm (femenino $91,44 \pm 9,95$ cm; masculino $90,48 \pm 13,39$ cm).

En la tabla II se observa la frecuencia de obesidad abdominal la cual varió de acuerdo a los diferentes criterios, observándose que el género femenino fue el más afectado significativamente de acuerdo a los criterios de ATP III ($p=0,002$) e IDF ($p=0,001$).

Tabla I. Indígenas de la etnia Warao según estado nutricional y género. Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Índice de Masa Corporal	Género				Total	
	Femenino		Masculino		N	%
	N	%	N	%		
Bajo peso	3	8,8	0	0	3	4,9
Normal	11	32,4	8	29,6	19	31,1
Sobrepeso	9	26,5	13	48,2	22	36,1
Obesidad	11	32,4	6	22,2	17	27,9
Total	34	100	27	100	61	100

Chi²= 4,933; Grados de Libertad=3; $p=0,17$

Tabla II. Frecuencia de obesidad abdominal de acuerdo a género en Indígenas de la etnia Warao según criterios de ATP III, ALAD e IDF. Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Obesidad abdominal		Género						Chi ² (GL*)	Valor p
		Femenino		Masculino		Total			
		N	%	N	%	N	%		
ATP III	No	13	38,2	21	77,8	34	55,7	9,538(1)	0,002
	Si	21	61,8	6	22,2	27	44,3		
	Total	34	100	27	100	61	100		
ALAD	No	15	44,1	13	48,1	28	45,9	0,98(1)	0,754
	Si	19	55,9	14	51,9	33	54,1		
	Total	34,0	100	27,0	100	61,0	100		
IDF	No	3	8,8	3	44,4	15	24,6	10,298(1)	0,001
	Si	31	91,2	15	55,6	46	75,4		
	Total	34	100	18	100	61	100		

*GL Grados de libertad

En relación a los componentes del síndrome metabólico evaluados de acuerdo a género, se encontró que la media del HDL-c fue de $41 \pm 12,21$ mg/dL (en el femenino $38,41 \pm 8,61$ mg/dL y masculino $44,26 \pm 15,18$ mg/dL). La frecuencia

de HDL-c bajo fue de 67,21% ($n=41$), (85,3% [$n=29$] para el género femenino y 44,4% [$n=12$] para el género masculino). Esta frecuencia de HDL-c bajo fue significativamente mayor en el género femenino ($p=0,001$). (Fig. 2)

La media de triglicéridos fue de 135,05±65,70 mg/dL (124,35±49,30 mg/dL en género femenino y en el masculino 148,52±80,85 mg/dL). La frecuencia de hipertrigliceridemia fue de 29,51% (n=18), en el género femenino fue de 32,4% (n=11) y 25,9% (n=7) en el género masculino, sin diferencias significativas por sexo (p=0,58). La media de la glicemia plasmática fue de 82,89 ± 26,24 mg/dL (en el género femenino de 82,18 ± 15,53 mg/dL y en el género masculino 83,78 ± 35,80 mg/dL). La frecuencia de hiperglicemia fue de 9,84% (n=6), 14,7% (n=5) en mujeres y 3,7% (n=1) en hombres, sin diferencias significativas

por sexo (p=0,15). La media de presión arterial sistólica (PAS) fue de 123,28±15,27 mm Hg (en el género femenino fue de 122,21±16,39 mm Hg, en el género masculino fue de 124,63±13,93 mm Hg). La presión arterial diastólica promedio fue de 78,11±9,67 mm Hg (femenino 75,44±8,91 mm Hg, masculino 81,48 ± 9,69 mm Hg).

La frecuencia de presión arterial mayor a 130/85 mm Hg fue de 49,2% (n=30), de 41,2% (n=14) en el género femenino y de 59,3% (n=16) en el masculino, sin diferencias significativas por sexo (p=0,16). Ver Figura 2.

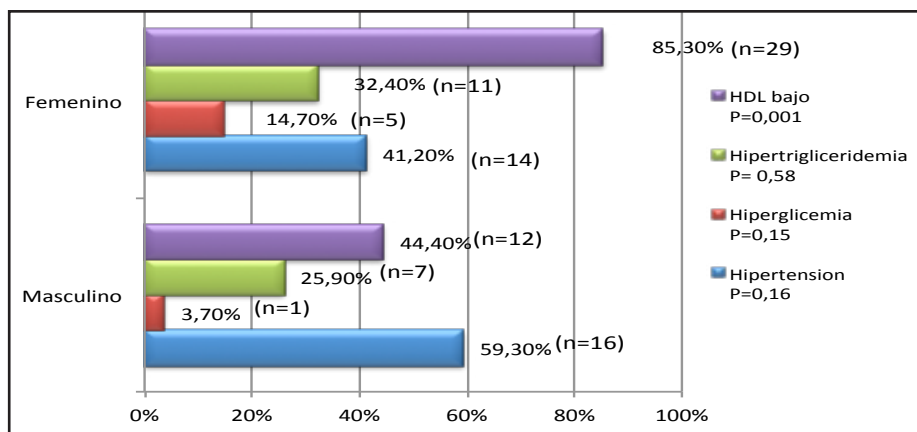


Figura 2. Frecuencia de los componentes del Síndrome Metabólico de acuerdo a género en indígenas de la etnia Warao de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Con respecto a los componentes del síndrome metabólico de acuerdo a grupo etario, la mayor frecuencia de HDL-c bajo (76,5% [n=13]), triglicéridos altos (35,3% [6]) y presión arterial ≥130/85 mm Hg (58,8% [n=10]) se observó en el rango comprendido entre 40-49 años. Sin embargo, los individuos con hiperglicemia se

encontraron en el grupo de 50 y más años con un 16,7% (n=3). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad. Ver Tabla III.

La frecuencia de Síndrome Metabólico fluctuó de acuerdo a los diferentes criterios. Ver Figura 3.

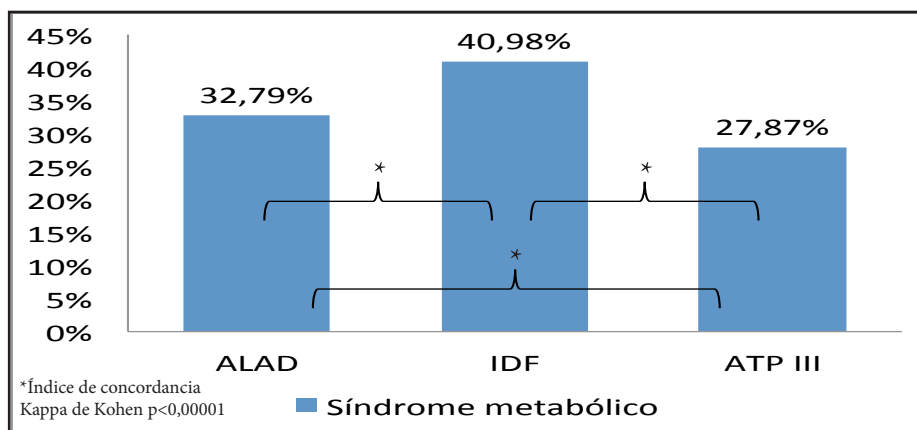


Figura 3. Frecuencia general de Síndrome Metabólico de según el ATP III, IDF Y ALAD en indígenas de la etnia Warao de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Tabla III. Frecuencia de los criterios del Síndrome Metabólico en Indígenas de la etnia Warao de acuerdo a grupo etario. Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

		EDAD (años)								Chi ² (GL*)	valor p
		30-39		40-49		50 y más		Total			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Glicemia (mg/dL)	<100	25	96,2	15	88,2	15	83,3	55	90,2	3,198 (3)	0,362
	>100	1	3,8	2	11,8	3	16,7	6	9,8		
	Total	26	100	17	100	18	100	61	100		
Presión arterial (mm Hg)	<130/85	15	57,7	7	41,2	9	50,0	31	50,8	4,73 (3)	0,193
	≥130/85	11	42,3	10	58,8	9	50,0	30	49,2		
	Total	26	100,0	17	100	18	100	61	100		
HDL	Normal	10	38,5	4	23,5	6	33,3	20	32,8	1,04	0,791
	Bajo	13	61,5	13	76,5	12	66,7	41	67,2		
	Total	26	100	17	100	18	100	61	100		
Triglicéridos (mg/dl)	<150	19	73,1	11	64,7	13	72,2	43	70,5	1,718 (3)	0,633
	≥150	7	26,9	6	35,3	5	27,8	18	29,5		
	Total	26	100	17	100	18	100	61	100		

*GL Grados de libertad

Según ALAD la frecuencia fue de 32,79%, según IDF 40,98% y según ATP III 27,87%; cuando se comparó cada criterio (ALAD-IDF, ALAD-ATP III e IDF-ATP III) por medio del índice de concordancia Kappa de Cohen fue significativamente estadístico con un valor de $p < 0,00001$ en cada grupo.

De acuerdo al género, la frecuencia de Síndrome Metabólico fue mayor en el femenino según criterios de ATP III (38,2%), IDF (50%) y ALAD (35,3%), frente al masculino donde

de acuerdo a los criterios del ATP III fue de 14,8%, IDF y ALAD con 29,6%. Según los parámetros del ATP III se encontraron diferencias significativas ($p=0,043$) Ver Figura 4.

De acuerdo a los grupos etarios, en la tabla IV se observa que la mayor frecuencia de SM la tuvo el grupo de 40-49 años con un 47,1% según criterios de la ALAD, 52,9% según IDF y 41,2% según ATP III, sin diferencias significativas por grupos etarios.

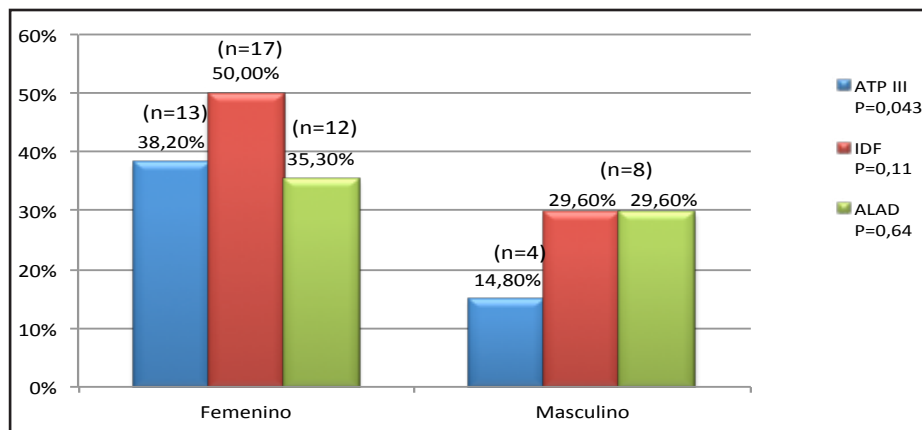
**Figura 4.** Frecuencia de Síndrome Metabólico de acuerdo a género en indígenas de la etnia Warao de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Tabla IV. Frecuencia de Síndrome Metabólico de acuerdo a grupo etario en indígenas de la etnia Warao de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Síndrome Metabólico		EDAD (años)								Chi ² (GL*)	valor p
		30-39		40-49		50 y más		Total			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
ALAD	No	19	73,1	9	52,9	13	72,2	41	67,2	2,32 (3)	0,52
	Si	7	26,9	8	47,1	5	27,8	20	32,8		
	Total	26	100	17	100	18	100	61	100		
IDF	No	18	69,2	8	47,1	10	55,6	36	59	2,399 (3)	0,49
	Si	8	30,8	9	52,9	8	44,4	25	41		
	Total	26	100	17	100	18	100	61	100		
ATP III	No	20	76,9	10	58,8	14	77,8	44	72,1	2,301 (3)	0,51
	Si	6	23,1	7	41,2	4	22,2	17	27,9		
	Total	26	100	17	100	18	100	61	100		

DISCUSIÓN

La prevalencia de Síndrome Metabólico varía de acuerdo a la población estudiada; según el estudio NHANES 1999-2000 reportó una frecuencia de 26,7%⁶⁹, y en Latinoamérica de acuerdo al estudio CARMELA la prevalencia varió desde 14% a 27%, siendo los países más prevalentes México (27%) y Venezuela (26%) en comunidades no indígenas⁷⁰.

Uno de los componentes del Síndrome Metabólico es la obesidad y su medición a través del índice de masa corporal en la población estudiada resultó que en promedio tenían sobrepeso (27,31±4,74 kg/m²), semejante al encontrado por Bermúdez y cols. 2009⁷¹, en una población indígena en el Estado Zulia. A diferencia del estudio realizado por Case y cols.⁷², en indígenas *Warao* ubicados en Tucupita, Estado Delta Amacuro el promedio de IMC en el género femenino fue de 23,94 kg/m² y en el masculino de 23,89 kg/m², los cuales están dentro de los límites normales.

En nuestro estudio, en el género masculino la frecuencia de sobrepeso y obesidad fue de 48,2% y 22,2%, respectivamente, y en el género femenino el sobrepeso fue de 26,5% y obesidad de 32,4%, con una frecuencia mayor a la reportada en otras etnias^{73,74}.

La frecuencia de obesidad abdominal fue diferente de acuerdo a los diferentes criterios utilizados, observándose una mayor frecuencia en los evaluados por los de la IDF donde el 91,2% de las mujeres y 55,6% de los hombres tenían obesidad, seguido de los criterios de la ALAD y en menor frecuencia los evaluados por el ATP III. Según el estudio realizado por Bermúdez y cols. 2009⁷¹, donde tomaron como patrón diagnóstico IDF y ATP III la prevalencia de obesidad también fue elevada (>80% según IDF y >40% según ATP III).

La frecuencia de HDL-c bajo fue de 67,21%, siendo el género más afectado el femenino, mientras que el estudio realizado por Bermúdez y cols. 2009⁷¹ reportó una prevalencia de 79,4% e igualmente fue el género femenino más vulnerable. En otro estudio realizado en una comunidad *Warao*, se reportó una media de HDL-c de 36,63 mg/dL en el género femenino y 32,82 mg/dL en el masculino, los cuales están por debajo del rango normal⁷², en contraste a los encontrados en este estudio donde en promedio las mujeres tenían HDL-c bajo y los hombres un HDL-c normal.

Se detectaron triglicéridos altos en 29,51% en esta población, con una frecuencia mayor a la reportada en indígenas del Estado Zulia que fue de 22,8%⁷¹, y en otras etnias en México (26%)⁷⁶. Sin

embargo, se observa que el género más afectado fue el femenino (32,4%) que el masculino (25,9%), un poco más elevado al reportado en indígenas Otomíes en México⁷⁶. Llama la atención que la prevalencia de hipertrigliceridemia en el Estado Zulia⁷¹ fue mayor en el género masculino, lo que difiere a lo encontrado en esta investigación.

La hiperglicemia tuvo una frecuencia de 9,8% según las tres clasificaciones, fue algo menor a la descrita por Bermúdez y cols.⁷¹ que fue de 14%; en otras publicaciones la prevalencia de glicemia ≥ 100 mg/dL en indígenas Waraos⁷² y Otomíes⁷⁶ fue baja.

La frecuencia de cifras tensionales mayores o iguales a 130/85 mm Hg fue de 49,18%, más elevada que la reportada en los indígenas del Estado Zulia, que fue de 40,4%⁷¹. Es de resaltar que los individuos con los componentes del Síndrome Metabólico alterados se observaron con más frecuencia en las edades más tempranas, a diferencia de lo que clásicamente señala la bibliografía que a mayor edad es mayor la prevalencia de Síndrome Metabólico^{11,69}; esto probablemente es debido a que la población indígena de la etnia Warao inicialmente vivía en zonas rurales, posteriormente a finales de los años de 1960 se vieron obligados a migrar a zonas urbanas, razón por la cual la población más joven ha pasado toda su vida residiendo en el medio urbano, adquiriendo costumbres urbanas, a diferencia de las personas de edades más avanzadas que muy probablemente vivieron inicialmente en una zona rural y luego se mudaron al medio urbano.

La frecuencia de Síndrome Metabólico, en relación a los criterios utilizados en este estudio fue de 32,79% según ALAD, de 40,98% por IDF y de 27,87% según ATP III, con un índice concordancia en los tres criterios significativo ($p < 0,00001$) datos similares lo reportado en otra población indígena venezolana descrita por Bermúdez y cols. 2009⁷¹, donde la prevalencia fue de 39,7% según IDF y 32,4% según ATP III. Según el estudio realizado por Flores y cols. 2005⁷⁵, la prevalencia en indígenas fue de 17% un poco menor a la encontrada en este estudio. Por otro lado, el estudio realizado en

indios americanos por el *Strong Heart Study*, la prevalencia determinada según la ATP III fue de 37,7%⁷⁷.

De acuerdo al género, se obtuvo que el femenino fue el más afectado, para la ATP III con 38,2% y en el masculino se evidenció un 14,8%, a diferencia de un estudio realizado en indígenas americanos y nativos de Alaska⁷⁸ donde se encontró según la ATP III una prevalencia de 40% para el primer género y de 34,9% para el segundo; a pesar de que la prevalencia en ambos estudios resultó ser más elevada en el género femenino, se observa una gran diferencia en la frecuencia para el género masculino. Bermúdez y cols.⁷¹ obtuvo para el ATP III en el género femenino una prevalencia de 54,5%, y para el masculino de 45,4%, cifras mayores a las encontradas en nuestro estudio.

Por otro lado, se obtuvo para el género femenino según la IDF un 50,0%, en contraste con el género masculino con una frecuencia de 29,6%. Al comparar con el estudio de Bermúdez y cols.⁷¹ (para el género femenino 30,7% y masculino 65,7%), se evidencia una gran diferencia, sobre todo en el género masculino.

En el presente trabajo, se obtuvo que según la ALAD la frecuencia para el género femenino fue de 35,3% y en el masculino de 29,6%, en este apartado destaca que no existen trabajos que evalúen la frecuencia del Síndrome Metabólico de acuerdo a sus criterios.

En la frecuencia de Síndrome Metabólico de acuerdo a grupos etarios se encontró que los más afectados fueron los de 40-49 años (ATP III 41,2%, IDF 52,9%, ALAD 47,1%), seguido de los de 30-39 años (ATP III 23,1%, IDF 30,8%, ALAD 26,9%). Cuando se contrasta con el Strong Heart Study^{77,79}, se observa que la prevalencia según la ATP III fue mayor en el rango de 45-49 años tanto para mujeres y hombres encontrándose un 56,7% y 43,6% respectivamente. Sin embargo, se hace referencia que en el grupo etario de 60-69 y 70-74 años en el género masculino la prevalencia también fue alta, con un 43% en ambos grupos etarios.

En Bermúdez y cols.⁷¹, se encontró que según la ATP III el grupo etario más afectado fue el de

60 años y más con un 62,5%, seguido del grupo comprendido entre 40-49 años con un 48,5%. Para este mismo estudio, según la IDF la mayor prevalencia se evidenció en el grupo 40-49 años con un 69,7%, seguido del grupo de 50-59 años con 56,3%.

En conclusión, se determina una alta frecuencia Síndrome Metabólico en la etnia Warao de acuerdo a los criterios del ATP III (27,87%) IDF (40,98%) y ALAD (32,79%). En promedio la población estudiada tenía sobrepeso. El sexo femenino fue el más afectado. El grupo etario con mayor prevalencia de Síndrome Metabólico fue el de 40-49 años. Finalmente se recomienda la realización de investigaciones que evalúen los parámetros del Síndrome Metabólico en otras comunidades indígenas, con el objeto de que sirvan de referencia al estudio de su prevalencia en otras etnias. También se hace necesario, realizar estudios que determinen las características de los hábitos alimenticios de los indígenas *Warao*, de tal forma que permita estimar si estos guardan o no relación directa con la alta prevalencia de síndrome metabólico, así como llevar a cabo pesquisas y seguimientos de casos de hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y obesidad con la finalidad de realizar tratamientos oportunos y garantizar mejoras en la calidad de vida de los individuos de esta comunidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM. Managing Cardiometabolic risk: Will new approaches improve success?. *Am J Med.* 2007;120 (9A):S1-S2.
2. Lima M, López G, Marin, Rosa F. Determinación de niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA. *Med Intern.* 2007;23:117-123.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-1645.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
5. Kylin E. Studienüber das. Hypertonie-. Hyperglykemie-. Hyperurikemie-syndrom. *Zentralblattfür. Innere-Medizin.* 1923;7:105.
6. Himsworth, H.P. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet.* 1936;1:127-30.
7. Vague, J. La diferenciación sexuelle, facteur determinant des forms de l'obesité. *PresseMedicale.* 1947;55:339-340.
8. Bjontorp, P. The fat cell: a clinical view. *Recent Adv. in Obesity Research.* Newman Publishers NY. 1978;pp: 153-168.
9. Kissebah A, Vydellingum N, Adams PW, Wynn V. Morphology and metabolism of fat cells in females with gynoid or android obesity. En: Vague J, Vague Ph (eds). *Diabetes and Obesity.* Amsterdam: Excerpta Medica. 1979;pp:127-138.
10. Reaven, GM. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
11. Eckel, R.H. Síndrome Metabólico. In: Fauci, AS., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jamerson, J.L., Loscalzo, J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna.* Edit. Mc Gaw Hill Interamericana. México, DF. 17ª ed. 2009;236:1509-1514.
12. Rosas J, González A, Aschne, P, Bastarrachea R, Sinay I, Costa J, de Loredó L, Ramos O, Lúquez H, da Silva RL, da Silva SC, Ferreira S, Tambascia M, Godoy A, Duarte E, Carrasco E, García H, Pasquel M, Villatoro AJ, Suverza A, Lavallo FJ, Castro G, Alvarado R, Zúñiga S, Zacarías R, Fernández C, Sierra JC, Arechavaleta R, Perez P, Romero A, Escalante A, Gómez JR, Alexander G, García E, Calzada R, Torres M, Laviada H, Solís E, Violante R, Abouganem D, Caballero R, Seclen S, Escaño F, Reynoso J del C, Quesada S, Brakovich I, Blanco M. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes: Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en adultos. *Revista ALAD.* 2010;18:25-44.
13. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Mangas A, Masana L, Millan J. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clin Invest Arterioscl* 2006;18:244-260.
14. Grundy SM. Cardiovascular and metabolic risk factors: How can we improve outcomes in the high-risk patient?. *Am J Med* 2007;120: S3-S9.

15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
16. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez XE. Determination of the cut-off point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res ClinPract* 2011;93:243-247.
17. Flier JS, Maratos E. Biología de la obesidad. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jamerson J.L., Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Edit. Mc Gaw Hill Interamericana. México, DF. 17ª ed. 2009;74:462-468.
18. OMS. Obesidad y sobrepeso, 2011; Nota descriptiva N°311. [en línea] Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>. [Mayo, 2011].
19. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res*. 2002;10:105S-115S.
20. Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Research* 2007; doi:10.1155/2007/95974.
21. Cachafeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* 2006;4:195-204.
22. Flegal M, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303:235-241.
23. López F, Cortés M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:140-149.
24. Mc Williams RR, Petersen GM. Overweight, obesity, and pancreatic cancer. Beyond risk alone. *JAMA*. 2009;301:2592-2593.
25. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
26. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K. The Metabolic Syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-728.
27. Li WC, Hsiao KY, Chen I., Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10:36. [On line] Available in URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098150/pdf/1475-2840-10-36.pdf?tool=pmcentrez> [Noviembre, 2011].
28. Luengo E, Ordóñez B, Bergua, C. Obesidad, dislipidemia y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005; Supl.5:21D-29D.
29. Li S, Shin HJ, Ding EL, Van Da, RM. Adiponectin levels and risk of Type 2 Diabetes, a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302:179-188.
30. Burgess A, Li M, Vanella L, Kim DH, Rezzani R, Rodella L. Adipocyte Heme Oxygenase-1 Induction attenuates Metabolic Syndrome in both male and female obese mice. *Hypertension* 2010;56:1124-1130.
31. Rodríguez G, Mago N, Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. *Invest Clin* 2009;50:109-129.
32. Lima MM, Balladares N, Bermúdez A, López G, Soltero I. Bases fisiológicas del metabolismo de lipoproteínas. *Infor Med*. 2011;13:363-370.
33. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:197-206.
34. Barrios V, Escobar, C. Valor de la dislipemia en el conjunto de los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2011; Supl.11:29-35.
35. Miller M, Stone N., Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN. Triglycerides and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1-42.
36. Ascaso J.F. La cintura hipertrigliceridémica. *Clin Invest Arterioscl* 2005;17:286-96.
37. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the Metabolic Syndrome. *JAMA*. 2008;299:2287-2293.
38. Hernández A, Riera C, Martínez ML, Morillas C, Cubells P, Morales M. Síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. Resultados obtenidos con la utilización de diferentes criterios. *Rev Esp Cardio*. 2004;57:889-893.
39. Cowey S, Hardy RW. The Metabolic Syndrome: a high-risk state for cancer?. *Am J Pathol* 2006;169:1505-1522.
40. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AM, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
41. Rodríguez E, Perea JM, López AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp* 2009;24:415-421.
42. Organización Mundial de La Salud (OMS). 2011. Diabetes, nota descriptiva N°312. [en línea]. Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>. [Mayo, 2011].

43. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:S62-S69.
44. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de Diagnostico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. ALAD. 2006; Pág. 1-78.
45. Patiño MJ, Hernández E. Diabetes Mellitus: Perspectiva epidemiológica e implicaciones clínicas. *Med Intern* 2011;27:7-22.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. Seventh Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
47. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:2102-2112.
48. Sandoval R, Vásquez LR, Rodríguez M, Torres M, Paredes R, Vásquez L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en escolares y adolescentes en Valera Estado Trujillo. Venezuela. *Gac Méd Caracas* 2009;117:243-249.
49. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2011 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*.2011;4:e43-e50.
50. Cordero A, Moreno J, Alegría. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005; Supl 5:38D-45D.
51. Vera E. Actualización terapéutica en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Med Intern*. 2010;26:201-207.
52. Anonym. Hypertension as a low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period. *JAPI* 2006;54:133-142.
53. Li D, Mehta JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated up- regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2000;101:2889-2895.
54. Esper RJ. La disfunción endotelial en la enfermedad metabólica. En: Braguinsky, J. Síndrome Metabólico... ¿enfermedad metabólica?. Edit. Médica A.W.W.E. Buenos Aires, Argentina. 1a ed. 2006;4:93-112.
55. López M. Síndrome Metabólico e hipertensión arterial. *Rev Esp Obes* 2005; Supl 2:5-11.
56. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema Renina Angiotensina y Riesgo Cardio-Metabólico. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010;8:3-10.
57. Teramoto T, Kawamori R, Miyazaki S, Teramukai S. Sodium intake in men and potassium intake in women determine the prevalence of metabolic syndrome in Japanese hypertensive patients: OMEGA Study. *Hypertens Res* 2011;34: 957-962.
58. Luque M, Martell N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Med Clin* 2004;123:707-11.
59. Molina T, Vera M, Quiñonez M, Rivas I, Lenin V. Síndrome metabólico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Med Intern* 2005;21:228-237.
60. Bermúdez B. Pueblos del origen, pueblos del presente. En: Rodríguez, M.E. Multienciclopedia de Venezuela. Edit. Planeta. Caracas, Venezuela. 1º Ed. Tomo 1. 2007; p:45-75.
61. Vargas I. El largo camino de la caza al conuco. En: Rodríguez, M.E. Multienciclopedia de Venezuela. Edit. Planeta. Caracas, Venezuela. 1º Ed. Tomo 2. 2007; p:3-45.
62. Escalante B. Dirección General de Asuntos Indígenas del Ministerio de Educación y Deportes MED. 2006. Disponible en URL: http://www.gobiernoenlinea.ve/venezuela/perfil_historia6_h.html. [Abril, 2011].
63. Anónimo. Colestat Enzimático. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario Argentina. 2000; 870350022/00 pp 1-3. Disponible en URL: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6314_colestat_enzimatico_sp.pdf [Agosto, 2010].
64. Anónimo. HDL Colesterol monofase AA plus. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario Argentina. 2000;861265522/01 p. 1-3. Disponible en URL: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6314_colestat_enzimatico_sp.pdf [Agosto, 2010]
65. Anónimo. LDL Colesterol monofase AA plus. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario Argentina. 2000;864124500 / 01 Pág. 1-3. Disponible en URL: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6341_ldl_cholesterol_monofase_aa_sp.pdf [Agosto, 2010].
66. Anónimo. TG Color GPO/PAP AA. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario Argentina. 2000;864126522 / 01 p. 1-3. Disponible en URL: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6350_tg_color_gpo_pap_aa_liquida_sp.pdf [Agosto, 2010].
67. Anónimo. Glicemia enzimática AA. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario Argentina. 2000;870570000 / 01 Pág. 1-3. Disponible en URL: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6331_glicemia_enzimatica_aa_sp.pdf [Agosto, 2010].
68. Zimmet P, Alberti GM, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1371-6.
69. Ford E S, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.

70. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 2009;8:52 doi:10.1186/1475-2840-8-52.
71. Bermudez BJ, Finol GF, Leal N, Parra MG, Peñaranda ML, Pérez AC. Prevalencia del Síndrome Metabólico en la población adulta Añú de la Laguna de Sinamaica del Municipio Páez, Estado Zulia. *Rev Latin Hipertens*. 2009;4:64-69.
72. Case C, Palma A, Brito S, Lares M, Pérez E. Factores de riesgo asociados a Diabetes Mellitus tipo 2 en indios Waraos del Delta Amacuro, Venezuela. *Interciencia* 2006;31:309-311.
73. Quijada MA, Troconis V, Peña D, Rodríguez AJ. Prevalencia de obesidad en criollos e indígenas Yaruros de La Urbana, Bolívar, Enero-Abril de 2008. *Acta Cient Estud*. 2008;6:135-148.
74. Broussard BA, Johnson A, Himes JH, Story M, Fichtner R, Hauck F, Bachman-Carter K, Hayes J, Frohlich K, Gray N. Prevalence of obesity in American Indians and Alaska Natives. *Am J Clin Nutr*. 1991;53: 1535S-1542S.
75. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69:63-77.
76. Alvarado C, Milian F, Sanchez VV. Prevalencia de diabetes mellitus e hiperlipidemias en indígenas otomíes. *Rev Salud Pública de México* 2001;43:459-463.
77. Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, North K, Russell M. Metabolic Syndrome and the development of CKD in American Indians: The Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:21-28.
78. Schumacher C, Ferucci ED, Lanier AP, Slattery ML, Schraer CD, Raymer TW. Metabolic Syndrome: Prevalence among American Indian and Alaska Native People Living in the Southwestern United States and in Alaska. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:267-273.
79. Helaine ER. Metabolic Syndrome in American Indians. *Diabetes Care*, 2002;25: 1246-1247.

ÍNDICE TRIGLICERIDOS/cHDL EN EL EMBARAZO. INTERRELACIÓN CON ÍNDICES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y ANTROPOMETRÍA FETAL.

Ana Victoria Becerra Leal^a, Alba Salas Paredes^b, Lenys Buela^b, Maria Alejandra Sosa^c, Gabriela Arata-Bellabarba^d, Lenin Valeri^a, Elsy M. Velázquez-Maldonado^a.

^aUnidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes. ^bFacultad de Farmacia, Escuela de Bioanálisis. ^cUnidad de Gineco-Obstetricia. Hospital Universitario de Los Andes. ^dLaboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 141-146

RESUMEN

Objetivo: Determinar la interrelación entre el índice triglicéridos/colesterol de la lipoproteína de alta densidad (TG/cHDL) y los índices HOMA *homeostasis model assessment* (HOMA_{IR}) y QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Index) y antropometría fetal, en mujeres embarazadas sanas.

Métodos: Este estudio transversal evaluó 91 mujeres embarazadas sanas en edad de 18-41 años; de acuerdo a la edad gestacional se categorizaron en 3 grupos: primer trimestre (TI, n= 29); segundo trimestre (TII, n=32) y tercer trimestre (TIII, n =30). Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (75g). Se cuantificaron glucosa, insulina, triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y colesterol de alta densidad (cHDL). Se calculó el colesterol no-HDL y los índices TG/cHDL, HOMA_{IR} y QUICKI. Se registró el peso del recién nacido y la altura uterina (AU); por ultrasonido se determinaron la circunferencia abdominal fetal (CAF) y el peso estimado fetal (PEF).

Resultados: La concentración plasmática de TG, colesterol, cLDL, colesterol no-HDL, e índices TG/cHDL, HOMA_{IR} y QUICKI fueron significativamente más altos en el segundo y tercer trimestre respecto al primer trimestre. En el total de la muestra, tanto el índice TG/cHDL como el colesterol no-HDL mostraron una correlación positiva con el IMC pre-gestacional (r = 0,30, p<0,01; r = 0,26, P<0,05 respectivamente), CAF (r= 0,38, p<0,05; r = 0,50, p<0,01 respectivamente), PEF (r = 0,39, p<0,01; r = 0,50, p<0,01 respectivamente) y AU (r= 0,485, p<0,001).

Conclusión: Se confirma la dislipidemia del embarazo y se demuestra que el aumento en el índice TG/cHDL y del colesterol no-HDL está relacionado con el peso pre gestacional y la antropometría fetal.

Palabras clave: Embarazo, índice TG/cHDL, colesterol no-HDL, peso fetal.

ABSTRACT

Objective: to determine the relationship between triglycerides/high density lipoprotein cholesterol (TG/HDLc) index and indexes *HOMAIR* (*Homeostasis Model assessment*) y *QUICKI* (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) and fetal anthropometrics in healthy pregnant women.

Methods: This cross-sectional study evaluated 91 healthy pregnant women aged 16-41 yr, categorized by gestational age: first trimester (TI, n = 29); second trimester (TII, n = 32); third trimester (TIII, n = 30). Oral glucose tolerance test (75g) was performed. Plasma concentrations of glucose, insulin, triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and HDLc were measured. Low density lipoprotein cholesterol (LDLc), no-HDLc, TG/HDLc index, HOMA_{IR} and QUICKI were calculated. Fetal abdominal circumference (FAC) and estimated fetal body weight (EFBW) were evaluated by abdominal ultrasound; uterine height (UH), blood pressure and birth weight were registered.

Results: Mean plasma TG, total cholesterol, LDLc, no-HDLc and TG/HDLc, HOMA_{IR} and QUICKI indexes were significantly higher in TII and TIII compared to TI. In all women analysis, both TG/HDLc and no-HDLc showed a significant correlation with pregestational body mass index (BMI) (r = 0.30, p<0,01; r = 0.26, p<0,05 respectively), FAC (r= 0,38, p<0,05; r = 0,50, p<0,01 respectively), EFBW (r = 0,39, p<0,01; r = 0,50, p<0,05 respectively) and UH (r= 0,485, p<0,001).

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

Dirigir correspondencia a: Dra. Elsy M. Velázquez-Maldonado; Email: elsyvm@yahoo.com

Conclusions: our results confirm dislipidemia in pregnancy; the increased values of TG/HDLc and no-HDLc, are related with pre-gestational BMI and fetal anthropometrics

Key words: pregnancy, triglyceride/HDLc index, no-HDLc, fetal weight.

INTRODUCCIÓN

El embarazo normal está asociado con cambios metabólicos importantes en el metabolismo de las lipoproteínas y carbohidratos; la etapa inicial se caracteriza por un estado anabólico materno que conlleva a un aumento tanto en los depósitos de grasa como en la sensibilidad a la insulina, necesario para cubrir las demandas de la madre, feto y placenta, que ocurrirán en la etapa más tardía de la gestación y lactancia. La etapa tardía del embarazo es considerada como un estado catabólico con resistencia a la insulina, lo cual favorece un aumento en la concentración plasmática materna de ácidos grasos libres y glucosa, necesarios como sustratos importantes para el desarrollo fetal^{1,2}.

La hiperlipidemia es un hallazgo común durante el embarazo normal y se caracteriza principalmente por hipertrigliceridemia, la cual alcanza sus valores máximos al final del tercer trimestre^{1,2}; este aumento en el contenido de triglicéridos (TG) está acompañado de un incremento de apoproteína B (apoB), apoproteína A1 (apoA1), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), con enriquecimiento de estas lipoproteínas con TG³.

La concentración elevada de TG en el embarazo ha sido relacionada con un mayor riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional⁴, parto de pretérmino⁵ y anormalidades en el peso y crecimiento fetal⁶. La obesidad materna también se ha relacionado con anormalidades lipídicas en el embarazo y macrosomía fetal⁷. Estas complicaciones materno-fetales tienen en común la coexistencia de resistencia a la insulina y dislipidemia a expensas principalmente de TG elevados y concentraciones bajas del colesterol de la HDL (cHDL).

En la práctica clínica, el diagnóstico de resistencia a la insulina se puede realizar a través de diversos métodos como el clamp euglucémico hiperinsulinémico, la prueba de glucosa

intravenosa con muestras múltiples según modelo de Bergman y el cálculo de los índices HOMA_{IR} (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*)⁸, y QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)⁹. El índice TG/cHDL también se ha postulado como un marcador indirecto de resistencia a la insulina, convalidado con el HOMA_{IR} y el clamp euglucémico e hiperinsulinémico; este índice se correlaciona con la concentración de LDL pequeña/densa, la cual es altamente aterogénica y es característica de los estados de resistencia a la insulina¹⁰. Se ha sugerido que este índice podría ser un marcador simple que permite identificar pacientes dislipidémicos con resistencia a la insulina, con un riesgo alto para desarrollar enfermedad cardiovascular. Bertoluci y cols. demostraron una asociación positiva entre este índice y la presencia angiográfica de enfermedad coronaria, y sugiere que su determinación podría ser un método de alta especificidad para la estratificación de riesgo para enfermedad arterial coronaria¹¹. El objetivo de este trabajo fue determinar la interrelación del índice triglicéridos/colesterol de la lipoproteína de alta densidad (TG/cHDL) con los índices HOMA_{IR} y QUICKI y con la antropometría fetal, en mujeres embarazadas sanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio transversal, noventa y una mujeres embarazadas sanas fueron seleccionadas de la consulta prenatal de los ambulatorios urbanos de atención primaria de la ciudad de Mérida, Venezuela. La muestra se categorizó en 3 grupos de acuerdo a la edad gestacional: primer trimestre (TI): 8-12 semanas (n= 29); segundo trimestre (TII): 15-26 semanas (n = 32); tercer trimestre (TIII): 28-37 semanas (n = 30). Se excluyeron del estudio las pacientes con diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y/o enfermedades sistémicas conocidas. A todas las pacientes se les realizó una evaluación clínica con registro del peso,

talla, presión arterial y altura uterina (AU). El índice de masa corporal materno pre-embarazo fue calculado (IMC, Kg/m²). La ganancia de peso materno durante el embarazo fue definida como la diferencia en el peso de la última visita y el peso pre-gestacional. La presión arterial se midió en el brazo derecho por método auscultatorio estándar con esfigmomanómetro de mercurio, después de 10 min de reposo en posición sentada. La edad gestacional fue estimada por el último periodo menstrual y confirmada por evaluación con ultrasonido. En las gestantes del TII y TIII se les realizó ultrasonido abdominal para la medición del grosor placentario, el peso estimado fetal (PEF) y la circunferencia abdominal del feto (CAF). Se tomó el peso del recién nacido en aquellas que culminaron su embarazo durante la investigación.

Después de un ayuno de 12 horas se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral estándar con 75g de glucosa; se tomó muestra de sangre venosa en ayunas para la determinación de glucosa, insulina, TG, colesterol total (CT) y cHDL; 2 horas posterior a la carga de glucosa se tomó muestra de sangre para la cuantificación de glucosa e insulina. Con los valores de TG y cHDL se calculó el índice TG/cHDL. Se calculó el colesterol no-HDL (no-cHDL). Con los valores de glucosa e insulina en ayunas se calculó el índice HOMA_{IR} según fórmula de Mathews⁸ y el índice QUICKI⁹. La concentración plasmática de glucosa, TG y CT se cuantificó por

método enzimático con autoanalizador Roche Hitachi. La determinación del cHDL se realizó por método enzimático y espectrofotómetro BTS 310. El cLDL se estimó mediante la fórmula de Friedewald¹². La insulina se determinó por quimioluminiscencia con reactivos Immulite.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15. Los datos se presentan como el promedio \pm EEM. La diferencia entre los grupos se calculó por el análisis de varianza (ANOVA) y el DSL como análisis post-hoc para evaluar la diferencia intra grupos. Se aplicó el análisis de correlación de Pearson para determinar la interrelación entre las variables metabólicas y los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina y las variables antropométricas del feto. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado para significación estadística.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las variables demográficas de las gestantes, feto y placenta según la edad gestacional. La edad de las pacientes fue similar entre los grupos estudiados; el valor promedio de la edad gestacional fue representativo de los tres trimestres del embarazo. La presión arterial tanto sistólica como diastólica fue similar en los distintos trimestres. La AU, grosor placentario, el PEF y su CAF mostraron un aumento significativo en función de la edad gestacional (ANOVA, $p < 0,001$).

Tabla I. Variables demográficas de acuerdo a edad gestacional (Media \pm EEM).

	T I (n= 29)	T II (n= 32)	T III (n=30)
Edad (años)	26,38 \pm 1,26	25,91 \pm 1,18	26,33 \pm 1,07
Semanas de gestación	10,30 \pm 0,28	24,15 \pm 0,40	31,74 \pm 0,45
IMC pregestacional (Kg/m²)	23,20 \pm 0,62	23,84 \pm 0,64	24,01 \pm 0,67
PAS (mmHg)	100,69 \pm 2,01	104,50 \pm 1,85	102,47 \pm 2,06
PAD (mmHg)	66,76 \pm 2,05	66,19 \pm 1,67	63,60 \pm 1,23
AU (cm)	10,34 \pm 0,33*	23,50 \pm 0,54	30,03 \pm 0,41
PEF (g)	47,90 \pm 4,09*	723 \pm 37,98	1904,86 \pm 94,52
CAF (mm)	59,65 \pm 3,96*	200,66 \pm 5,27	275,97 \pm 5,14
Grosor placenta (mm)	14,28 \pm 1,11*	30,65 \pm 1,10	33,82 \pm 1,31

TI: 1er trimestre; TII: 2º trimestre; TIII: 3er trimestre. IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial diastólica; PAD: presión arterial sistólica. AU: altura uterina; PEF: peso estimado fetal; CAF: circunferencia abdominal fetal. * $p < 0,0001$ ANOVA

La glucemia en ayunas y 2h posterior a la carga de glucosa oral fueron similares entre los tres grupos de estudio; tanto la insulinemia

en ayunas como a las 2h posterior a la carga fueron significativamente más bajas en el primer trimestre con respecto a los otros dos

grupos ($p < 0,05$; $p < 0,01$ respectivamente), sin variaciones significativas entre el TII y TIII del embarazo. La concentración plasmática de TG aumentó significativamente en función de la edad gestacional, con valores significativamente más altos en el TIII (ANOVA, $p < 0,0001$). Las concentraciones plasmáticas de CT, colesterol no-HDL y cLDL fueron significativamente más bajas en el primer trimestre ($p < 0,001$); aunque los valores fueron más altos en el segundo y tercer trimestre, la diferencia entre ellos no fue significativa. El cHDL no mostró diferencias significativas entre los diferentes trimestres. El índice TG/cHDL fue significativamente más bajo en el TI, sin diferencias significativas entre el TII y TIII. El CT, colesterol no-HDL y el cLDL mostraron cambios significativos en función de la edad gestacional (Tabla II).

El análisis de correlación en la población total demostró que el índice Tg/cHDL se relacionó

positiva y significativamente con el IMC pre-gestacional ($r = 0,30$, $p < 0,01$), CAF ($r = 0,38$, $p < 0,05$), PEF ($r = 0,39$, $p < 0,01$) y AU ($r = 0,485$, $p < 0,001$); el colesterol no-HDL se correlacionó positiva y significativamente con el PEF ($r = 0,50$, $p < 0,01$), CAF ($r = 0,50$, $p < 0,01$) y el IMC pre-gestacional ($r = 0,26$, $p < 0,05$) (Tabla III). En el grupo del TIII el índice Tg/cHDL se correlacionó solo con el IMC pre-gestacional ($r = 0,39$, $p < 0,05$) y este a su vez se correlacionó positivamente con el peso del recién nacido ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Los índices HOMA_{IR} y QUICKI no se relacionaron con las variables antropométricas del feto y del recién nacido. De las 32 pacientes del tercer trimestre, tres tuvieron fetos macrosómicos ($> 4,5 \text{ Kg}$), dos de las madres tuvieron un índice de TG/C-HDL de 9 y 6,5 respectivamente; dos de las pacientes tenían sobrepeso y una tenía obesidad. No se reportó ningún caso de pre eclampsia, diabetes gestacional y/o complicaciones neonatales.

Tabla II. Variables metabólicas de acuerdo a edad gestacional (Media \pm EEM).

	T1 (n= 29)	T2 (n= 32)	T3 (n=30)
Glucosa Ayunas (mg/dL)	65,10 \pm 1,91	63,16 \pm 2,31	60,33 \pm 1,70
Insulina Ayunas ($\mu\text{UI}/\text{mL}$)	2,40 \pm 0,15*	3,87 \pm 0,52	3,93 \pm 0,45
Glucosa 2-h (mg/dL)	73,14 \pm 3,10	80,94 \pm 3,09	77,00 \pm 3,22
Insulina 2-h ($\mu\text{UI}/\text{mL}$)	20,41 \pm 2,78*	25,67 \pm 2,82	31,83 \pm 3,17
TG (mg/dL)	97,59 \pm 6,10**	172,88 \pm 10,97 ∞	215,87 \pm 12,57
CT (mg/dL)	172,03 \pm 5,52**	228,91 \pm 6,74	243,80 \pm 7,04
cHDL (mg/dL)	41,69 \pm 1,74	43,28 \pm 1,64	45,17 \pm 1,52
cLDL (mg/dL)	110,83 \pm 4,68**	151,04 \pm 6,31	155,45 \pm 6,63
Colesterol no-HDL (mg/dL)	130,34 \pm 5,25**	185,62 \pm 6,71	198,63 \pm 7,58
Índice TG/cHDL	2,45 \pm 0,22**	4,30 \pm 0,37	5,00 \pm 0,36
HOMA	0,38 \pm 0,02	0,62 \pm 0,09	0,60 \pm 0,07
QUICKI	0,46 \pm 0,04	0,44 \pm 0,09	0,44 \pm 0,09

T1: 1er trimestre; T2: 2º trimestres; T3: 3er trimestre de embarazo. TG: triglicéridos; CT: colesterol total. * $P < 0,05$ T1 vs T3; ** $p < 0,001$ T1 vs T2 y T3; $\infty p < 0,05$ T2 vs T3

Tabla III. Análisis de correlación lineal entre el índice Tg/cHDL y colesterol no-HDL con variables de antropometría materno-fetal.

	IMC-PG	CAF	PEF	AU
Índice Tg/cHDL	0,36**	0,38*	0,39**	0,45****
Colesterol no-HDL	0,26*	0,50**	0,50**	ns

IMC-PG: índice de masa corporal pre-gestacional; CAF: circunferencia abdominal fetal; PEF: peso estimado fetal; AU: altura uterina. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$

DISCUSIÓN

Este estudio al igual que otros previos (1-3) demuestra que durante el embarazo normal hay un cambio importante en el metabolismo de las

lipoproteínas, caracterizado por un aumento significativo en la concentración plasmática de TG, y en menor cuantía, del CT, cLDL y colesterol no-HDL; estos cambios fueron evidentes en el segundo y tercer trimestre,

aunque entre estos no se observaron diferencias significativas. Contrario a lo previamente reportado^{2,3}, en este trabajo las concentraciones de cHDL, aunque mostraron una tendencia hacia valores más altos en el segundo y tercer trimestre, las diferencias no fueron estadísticamente significativas con respecto al primer trimestre. Uno de los hallazgos más importantes de este estudio es la demostración de un aumento del índice TG/cHDL durante el segundo y tercer trimestre del embarazo; el incremento de este índice se relacionó significativamente con el IMC pregestacional, lo cual refleja el papel tan importante que tiene la masa corporal sobre los cambios metabólicos y obstétricos en el embarazo. La hipertrigliceridemia materna se ha asociado con diabetes mellitus gestacional y preeclampsia. En el estudio de Wiznitzer y cols⁴ se demostró que la tasa de preeclampsia y diabetes gestacional aumenta de 7,2% en mujeres con concentraciones bajas de TG a 19,8% en las que tienen concentraciones elevadas, con un riesgo relativo de 1,87. Independientemente de la obesidad, la hipertrigliceridemia materna también se ha relacionado con el desarrollo de macrosomía fetal¹³⁻¹⁵, y en mujeres con diabetes gestacional, los lípidos maternos son fuertes determinantes del crecimiento fetal; Schaefer-Graf y cols.⁶ demostraron que los TG y ácidos grasos libres maternos se correlacionan con el perímetro abdominal fetal y al momento del parto también se correlacionan con las medidas antropométricas neonatales como IMC y porcentaje de masa grasa; en nuestro estudio, el análisis de correlación en la población total mostró que el índice TG/cHDL se relacionó significativamente con la CAF, PEF y la AU, lo cual confirma el papel de este índice como marcador metabólico del crecimiento fetal. Por otra parte, el colesterol no-HDL, al igual que el índice TG/cHDL, se relacionó significativamente con el PEF, CAF y con el IMC pre-gestacional; en las pacientes del TIII se observó que solo el peso pre-gestacional se relacionó significativamente con el índice TG/cHDL y el peso del recién nacido. Estos hallazgos fortalecen el concepto de la influencia de un peso corporal adecuado como una condición ideal previa al embarazo. Probablemente la limitación de nuestro estudio radica en el número pequeño de la muestra y en el

hecho de ser un estudio transversal que comparó en forma independiente los tres trimestres del embarazo.

Las concentraciones lipídicas no sólo se han relacionado con cambios antropométricos fetales y metabólicos en la madre, sino también con mayor frecuencia de partos de pretérmino, particularmente en aquellas pacientes con incremento de TG y CT en el primer trimestre⁵. En nuestro estudio no se observaron casos de recién nacidos pretérmino, probablemente porque la muestra estudiada estuvo constituida por mujeres completamente sanas.

En conclusión, se confirma que el embarazo normal está asociado con una dislipidemia fisiológica, caracterizada por un patrón predominante de hipertrigliceridemia, elevación del CT, del colesterol no-HDL y del índice TG/cHDL. Estas alteraciones lipídicas se relacionan con el IMC pre-gestacional y con el desarrollo fetal, particularmente con el peso y la circunferencia abdominal. Con base a estos hallazgos se concluye que es importante la evaluación metabólica pre embarazo o en sus etapas iniciales, para la posible identificación de las pacientes con alto riesgo para desarrollar alteraciones metabólicas y trastornos en el desarrollo fetal, y se fortalece la importancia de un peso corporal adecuado como una condición ideal previa al embarazo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

AGRADECIMIENTO

Este trabajo recibió financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico Tecnológico y del Arte de la Universidad de Los Andes, a través del proyecto M-1008-10-07-B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein sub-fractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;60:468-472.

2. Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In *Perinatal Biochemistry*. Herrera E, Knopp RH, Eds; CRC Press 1992;19-51.
3. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-1659.
4. Wisnitzer A, Mayer A, Novak V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, Novack L. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:482-484.
5. Catov JN, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:610-612.
6. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhauser J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1858-1863.
7. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, Loukidi B, Prost J, Belleville J. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate* 2000;77:17-24.
8. 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.
9. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, and Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.
10. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
11. Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Schaan BD. Insulin resistance and triglyceride/HDLc index are associated with coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:11-15.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
13. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001; 97:776-780.
14. Nolan C, Riley S, Sheedy M, Walstab J, Beischer N. Maternal serum triglyceride, glucose tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. *Diabetes Care* 1995; 18:1550-1556.
15. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, Loukidi B, Prost J, Belleville J. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate* 2000; 77:17-24.
16. Reaven G. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallel between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14:1195-2001.
17. Ruotolo G, Howard BW. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 :494-500.

TRABAJOS ESPECIALES

MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Marcos M. Lima-Martínez^{1,2}, José Zerpa³, Yorly Guerrero³, Jenny Rivera³, Marly Vielma³, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar. ²Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo A Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar. ³Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):147-156

RESUMEN

El exceso crónico de glucocorticoides se acompaña de una amplia variedad de signos y síntomas conocidos como síndrome de Cushing. Esta condición, ocurre con mayor frecuencia por causas iatrogénicas cuando los glucocorticoides son usados como terapia antiinflamatoria por tiempo prolongado. El mecanismo patogénico del Cushing endógeno puede dividirse en dependiente o independiente de ACTH. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, el síndrome de Cushing continúa siendo un reto para el clínico. En este artículo, basado en niveles de evidencia científica y en la experiencia clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo de manejo del Síndrome de Cushing, el cual incluye criterios diagnósticos, manejo clínico y tratamiento de esta condición.

Palabras Clave: Síndrome de Cushing, cortisol, ACTH, hipófisis.

ABSTRACT

Chronic glucocorticoid excess is accompanied by a wide range of signs and symptoms known as Cushing's syndrome. This condition most commonly arises from iatrogenic causes when glucocorticoids have been used as anti-inflammatory treatment for a long time. The pathogenetic mechanism of endogenous Cushing's syndrome can be divided into ACTH dependent and ACTH independent. Despite major advances in diagnosis and therapy, Cushing's syndrome is frequently a challenge for the clinician. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical experience in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of Cushing's syndrome, which includes: diagnostic criteria, clinical management and treatment of this condition.

Key Words: Cushing's syndrome, cortisol, ACTH, pituitary.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cushing (SC) consiste en un conjunto de signos y síntomas producidos por concentraciones elevadas de glucocorticoides en la circulación. El exceso de los mismos puede originarse en las glándulas suprarrenales (SC endógeno, por exceso de cortisol) o por la administración de glucocorticoides a dosis suprafisiológicas por tiempo prolongado (SC exógeno). A su vez, el SC endógeno puede ser independiente o dependiente de adrenocorticotropina (ACTH). El independiente de ACTH resulta de la secreción excesiva de cortisol por parte de tumores suprarrenales benignos (14%) o malignos (5%). El dependiente de ACTH es frecuentemente ocasionado por

la secreción hipofisaria de ACTH (70%) y se denomina Enfermedad de Cushing (EC), mientras que el 10% es causado por tumores extra-hipofisarios (secreción ectópica de ACTH), siendo la causa más frecuente el carcinoma microcítico de pulmón, seguido por los tumores malignos de timo, carcinoides y tumores de los islotes pancreáticos. Se ha descrito en menos del 1% de los casos el SC secundario a secreción ectópica de hormona liberadora de corticotropina (CRH)¹.

Estudios poblacionales demuestran que el SC tiene una incidencia de 2,3 millones de casos al año²; sin embargo, estudios realizados en grupos poblacionales de alto riesgo han demostrado hipercortisolismo endógeno en el 0,5 – 1% de

Artículo recibido en: Julio 2013. Aceptado para publicación en: Agosto 2013.

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

pacientes con hipertensión arterial^{3,4}, 6 – 9% de pacientes con incidentalomas adrenales^{5,6}, 2 – 3% de diabéticos mal controlados^{7,8} y en 11% de sujetos con osteoporosis y fracturas vertebrales^{9,10}. Por tanto, debido al incremento en la prevalencia de esta patología y por ser nuestro servicio de Endocrinología un importante centro de referencia en la región occidental del país, surgió la iniciativa

de analizar consensos de sociedades científicas internacionales, ensayos clínicos, metanálisis, así como revisiones sistemáticas y generales, correspondientes a SC, con el fin de unificar criterios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta condición clínica, manteniéndonos cónsonos con la realidad de nuestro centro asistencial y de nuestra población.

TABLA 1. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

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

Fuente: Guyatt GH, et al¹¹. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.

DESARROLLO DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia¹¹. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla 1. Por su parte, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas en el texto como “se recomienda” si derivan de evidencia de mediana o alta calidad, y recomendaciones débiles expresadas en el texto como “se sugiere”, si están basadas en evidencia de muy baja o baja calidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Las manifestaciones clínicas del SC son variables



Fig. 1. Estrías Purpúreas en un Paciente con Síndrome de Cushing

y difieren en severidad dependiendo del grado y la duración del hipercortisolismo. La obesidad central constituye la manifestación más común y a menudo es el signo inicial en los pacientes. Además, es frecuente encontrar fascies de “luna llena”, acúmulo de grasa en la región

cervicodorsal y supraclavicular, estrías purpúreas (figura 1), adelgazamiento de la piel, debilidad en la musculatura proximal, fatiga, hipertensión arterial, acné, hirsutismo, intolerancia a la glucosa, disminución del deseo sexual e irregularidades menstruales. Otros hallazgos

relativamente frecuentes incluyen: atrofia muscular, equimosis, osteoporosis e inclusive trastornos neuropsicológicos como depresión, irritabilidad y disfunción cognitiva^{12,13}. La frecuencia con que se presentan estas alteraciones se resume en la tabla 2.

TABLA 2. FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Signos y Síntomas	Frecuencia (%)
Obesidad central	97%
Fascies de luna llena	89%
Hipertensión arterial	76%
Adelgazamiento cutáneo y equimosis	75%
Diabetes o intolerancia a la glucosa	70%
Disfunción gonadal	69%
Debilidad muscular	68%
Hirsutismo, acné	56%
Desórdenes neuropsicológicos	55%
Osteoporosis	40%
Edema	15%
Polidipsia/Poliuria	10%
Infecciones fúngicas	8%

Fuente: Modificado de Boscaro M, Arnaldi G¹. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3121-3131.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING

Se recomienda realizar una historia clínica detallada a fin de conocer si existen antecedentes de consumo de glucocorticoides a dosis altas que pudieran causar SC exógeno¹². Se sugiere realizar pruebas de despistaje para SC sólo a los siguientes grupos¹²:

- Pacientes con características clínicas altamente predictivas de SC (tabla 2) (BC).
- Pacientes con hallazgos inusuales para la edad (ejemplo, niños con osteoporosis e hipertensión arterial) (BC).
- Niños con talla baja y aumento de peso (MBC).

- Pacientes con incidentaloma adrenal (MBC).

Pruebas de Despistaje

Para la evaluación inicial del SC se sugiere realizar una de las siguientes pruebas¹²:

- Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche.
- Cortisol libre en orina de 24 horas.
- Prueba larga a dosis bajas de dexametasona (2 mg/día por 48 horas).
- Cortisol en saliva a medianoche (no disponible actualmente en nuestro medio).

El propósito de estas pruebas es demostrar la presencia de hipercortisolismo y el desajuste en la retroalimentación fisiológica del eje hipotálamo

– hipófisis – suprarrenal. En nuestro medio, la prueba inicial que se realiza con mayor frecuencia es la de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche, debido a que resulta económica y fácil de realizar. Se considera que la prueba es positiva para hipercortisolismo cuando el valor de cortisol entre las 8 - 9 am del día siguiente es superior a 5 µg/dL (BC)¹². Con este punto de corte se obtiene una elevada sensibilidad principalmente en pacientes que cursan con hipercortisolismo leve; sin embargo, tiene una baja especificidad. Por tal motivo, algunos endocrinólogos prefieren la prueba larga con dosis bajas de dexametasona, la cual consiste en administrar 0,5 mg de dexametasona a las 9 am del día 1, y luego repetir esta dosis a intervalos de 6 horas (2 mg/día) por 48 horas, con la posterior determinación de cortisol a las 8 am del día 3, es decir, 6 horas después de la administración de la última dosis de dexametasona, conservando el mismo punto de corte de 5 µg/dL (MBC)¹². Para pacientes pediátricos (menores de 40 Kg) la dosis de dexametasona se calcula a 30 µg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas¹². Los falsos positivos pueden ocurrir por disminución en la absorción de dexametasona, insuficiencia hepática y renal, así como por sustancias o drogas que aumentan el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4 tales como alcohol, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, entre otras (tabla 3)^{14,15}. Se destaca que no existe ningún punto de corte que permita identificar a todos los pacientes con hipercortisolismo, ya que el 8% de los pacientes con SC muestran una supresión menor de 2 µg/dL a pesar de la presencia de la enfermedad¹⁶.

Por su parte, la determinación de cortisol en orina de 24 horas, tiene como fundamento la medición de la fracción libre (no unida a proteínas) de dicha hormona; sin embargo, este valor puede ser extremadamente variable y solo un valor cuatro veces mayor al normal para el ensayo es diagnóstico de SC (MBC)¹. Además, los pacientes no deben tomar mayor cantidad de agua de la habitual antes de realizar la prueba debido a que algunos estudios han demostrado que esto puede incrementar los valores de cortisol urinario (BC)¹⁷⁻¹⁹. Finalmente, antes de realizar esta prueba debe valorarse el funcionalismo renal a través de la de-

terminación sérica de urea y creatinina para evitar falsos negativos. Los falsos positivos asociados a esta prueba se deben a condiciones como la obesidad, depresión, ansiedad y alcoholismo, todos los cuales son causas reconocidas de pseudo-Cushing²⁰. En nuestro medio, los métodos inmunoenzimáticos disponibles para la determinación de cortisol urinario pueden dar falsos positivos debido a que no discriminan entre el cortisol y sus metabolitos. Para tal fin, sería necesario el uso de métodos más avanzados como cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, siglas en inglés de High performance liquid chromatography) o espectrofotometría de masas, con los cuales no contamos y por tanto limitan el uso de esta prueba²¹⁻²³.

La prueba de despistaje que cuenta con la mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad 92-100%, especificidad 93-100%) es la determinación de cortisol salival a medianoche (MC)²⁴⁻²⁶. Esta prueba se basa en que en individuos sanos con un ciclo convencional estable de sueño-vigilia, existe una caída en las concentraciones de cortisol a medianoche con un posterior ascenso a las 3 - 4 am, y un pico entre las 7 - 9 am. Por tanto, la pérdida del ritmo circadiano con ausencia del nadir de cortisol a medianoche es una anomalía bioquímica que permite diagnosticar SC^{27,28}. Para la realización de esta prueba el paciente debe recolectar entre las 11 pm y las 12 am (en dos noches) una muestra de saliva en un tubo plástico, con la ventaja de que la misma permanece estable a temperatura ambiente incluso por varias semanas, y posteriormente debe ser llevada al laboratorio.

En Estados Unidos, los métodos mejor validados para la determinación de cortisol en saliva son ELISA y espectrofotometría de masas²⁹. Con estas técnicas, los sujetos normales usualmente presentan valores de cortisol menores de 145 ng/dL, observándose una buena correlación entre los valores de cortisol salival y sérico en sujetos sanos^{29,30}. Desafortunadamente, esta prueba no se encuentra disponible actualmente en nuestro país.

En la tabla 3 se muestran las principales drogas que pueden interferir con las pruebas de despistaje para el diagnóstico de SC.

TABLA 3. FÁRMACOS QUE AFECTAN LAS PRUEBAS DE DESPISTAJE PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING

FÁRMACOS
Drogas que aceleran el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4 Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Primidona, Rifampicina, Rifapentina, Pioglitazona
Drogas que disminuyen el metabolismo de la dexametasona por inhibición del CYP3A4 Itraconazol, Ritonavir, Fluoxetina, Diltiazem, Cimetidina
Drogas que incrementan la concentración de la globulina fijadora de corticosteroides (CBG) y pueden falsamente elevar el cortisol Estrógenos, Mitotano
Drogas que incrementan la concentración de cortisol urinario Carbamazepina, fenofibrato, Carbenoxolona y algunos glucocorticoides sintéticos.

Fuente: Nieman LK, et al¹². The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-1540.

Diagnóstico de la Causa de SC

Una vez demostrada la presencia de hipercortisolismo y por ende de SC, el siguiente paso es determinar si el mismo es ACTH dependiente o independiente. Esta distinción se realiza mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ACTH a las 8 am, de tal modo que en el SC ACTH independiente, esta hormona se encuentra suprimida (ACTH < 10 pg/mL), mientras que en el SC ACTH dependiente está normal o aumentada (ACTH ≥ 10 pg/mL) (MBC)¹. Cabe destacar que algunos pacientes con EC pueden tener concentraciones de ACTH en el límite inferior normal, y de igual forma algunos pacientes con tumores suprarrenales pueden presentar una concentración no suprimida de ACTH. Por tal motivo, con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba, se sugiere en aquellos pacientes con valores de ACTH en plasma entre 5 – 10 pg/mL, realizar la determinación de ACTH a los 30, 60 y 90 minutos posterior a la administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a dosis de 100 µg VIV; una respuesta plana de ACTH es indicativa de un SC de origen adrenal, mientras que un incremento del 30 – 50% de la ACTH con respecto a la basal sugiere un SC ACTH dependiente (BC)^{13,31,32}.

En caso de un SC ACTH independiente, se deben realizar estudios imagenológicos como Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia

Magnética Nuclear (RMN) a fin de identificar el tipo y la localización de la lesión suprarrenal. Los adenomas suprarrenales usualmente son pequeños, con bordes bien definidos, homogéneos, de menor densidad que el agua en TAC (< 10 unidades Hounsfield) e isoíntenso al hígado con alto contenido lipídico en un T2 de RMN. Por el contrario, el carcinoma suprarrenal es con frecuencia mayor de 6 cm de diámetro, de bordes irregulares, con una densidad mayor de 10 unidades Hounsfield (TAC) y poco homogéneo debido a la presencia de necrosis y hemorragia, con intensidad aumentada intermedia en T2 (RMN)³³.

Por su parte, el diagnóstico del SC ACTH dependiente representa un auténtico reto diagnóstico, ya que es necesario definir si la causa es un tumor hipofisario o extrahipofisario hipersecretante de ACTH. Para tal fin, se han propuesto diferentes pruebas, una de ellas es la prueba con CRH. En la EC la respuesta de ACTH está aumentada aunque la concentración basal de ACTH esté normal como se explicó previamente; mientras que en el caso de que exista secreción extrahipofisaria de ACTH, la concentración basal de la hormona está aumentada pero no hay respuesta a la CRH (MBC)^{13,32}.

Otra prueba que ha sido usada durante mucho tiempo en el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente es la prueba con dosis altas

de dexametasona, que consiste en administrar 8 mg de dexametasona a las 11 pm y al día siguiente determinar el cortisol a las 8 am; en sujetos normales se consiguen concentraciones menores de 2 µg/dL (MBC). Los pacientes con SC por adenoma hipofisario presentan una supresión de cortisol plasmático mayor de 50% en comparación con los valores de referencia; aquellos con tumores extrahipofisarios secretores de ACTH, no muestran tal supresión. Se destaca que esta prueba es poco específica independientemente del protocolo y el punto de corte usado, por lo cual tiene poca utilidad por sí sola en el diagnóstico diferencial del SC³⁴⁻³⁶.

En todo paciente con sospecha de SC ACTH dependiente se recomienda realizar una RMN contrastada con gadolinio con énfasis en área sellar, a pesar de que esta técnica es incapaz de identificar la presencia de tumores de hipófisis en el 50% de los pacientes¹. La presencia de un adenoma hipofisario en un paciente con manifestaciones clínicas y datos paraclínicos concordantes ofrece un diagnóstico definitivo de EC sin necesidad de pruebas invasivas (MC)^{1,32}.

En la actualidad, se considera el cateterismo del seno petroso inferior el gold standard para establecer el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente (MC)^{13,32,34}, y se sugiere en todos aquellos sujetos en los cuales los estudios clínicos, bioquímicos o imagenológicos son discordantes (MBC)¹. El seno petroso inferior recibe el drenaje sanguíneo de la hipófisis. Debido a que la mitad de la hipófisis drena al seno petroso inferior del mismo lado, se debe tomar muestra simultánea de los dos senos petrosos. En condiciones normales la concentración de ACTH es similar en ambos senos y se corresponde con la concentración en sangre periférica. En caso de tener un adenoma hipofisario productor de ACTH, se obtendrá una relación entre la concentración de ACTH en el seno petroso correspondiente (derecho o izquierdo) y la sangre periférica mayor de 2; mientras que esta relación será menor de 2 en caso de estar presente un tumor extrahipofisario productor de ACTH (MC)^{1,32,34}. Cuando a esta prueba se agrega la estimulación con CRH, los resultados son más fiables³⁷. Una relación de ACTH entre

seno petroso y sangre periférica mayor de 3 a los 5 minutos después de la administración de CRH es un dato característico que permite diagnosticar con certeza un adenoma hipofisario productor de ACTH (MC)^{1,32,34}. Esta técnica se lleva a cabo solo en algunos centros especializados.

TRATAMIENTO EN SÍNDROME DE CUSHING

El primer paso para iniciar una terapéutica adecuada consiste en identificar la causa subyacente de la patología, siendo la cirugía el tratamiento de elección en la mayoría de los casos.

Cirugía: la vía transesfenoidal constituye la opción terapéutica de elección en la EC, con una tasa de remisión del 70-90% y una baja mortalidad cuando es realizada por cirujanos expertos³⁸. Por su parte, la cirugía laparoscópica (adrenalectomía uni o bilateral) es de elección en el tratamiento del SC secundario a tumor adrenal, con una tasa de curación del 100% en el caso de adenomas unilaterales, aunque con menor éxito cuando se trata de carcinomas adrenales, en cuyo caso el pronóstico tiende a ser fatal al cabo de 2 – 3 años³⁹. Cuando el SC es secundario a secreción ectópica de ACTH, el tratamiento depende de la patología de base, usualmente consiste en la excéresis quirúrgica del tumor (por ejemplo carcinoma bronquial, timomas, etc).

Se destaca que es necesario dar terapia de reemplazo tanto en la cirugía transesfenoidal (dexametasona) como en la adrenalectomía ante el riesgo de insuficiencia adrenal (hidrocortisona más fludrocortisona).

Radioterapia: Se emplea en la actualidad sólo en pacientes que no responden al tratamiento quirúrgico o en pacientes con intolerancia al tratamiento médico⁴⁰.

Tratamiento médico: también denominado “adrenalectomía farmacológica”. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento tanto del SC como de la EC incluyen: inhibidores de la esteroidogénesis adrenal (que bloquean en uno o varios pasos

la síntesis de cortisol), agentes de acción central (que inhiben la secreción de ACTH por tumores de la hipófisis) y antagonistas de receptores de glucocorticoides. Cabe destacar que ninguno de éstos ha sido aprobado por la FDA (Federal Drug Administration) para su uso en pacientes con SC o EC, siendo empleados en aquellos pacientes con contraindicación quirúrgica.

- **Inhibidores de la esteroidogénesis:** utilizados para el control del hiperkortisolismo. Entre estos medicamentos están:

Ketoconazol: se emplea para disminuir los valores de cortisol a través de la inhibición de varias enzimas esteroidogénicas, tales como 17-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa⁴¹. Se puede emplear como monoterapia a dosis de 300-400 mg vía oral BID por un período de tiempo de 0,5-8 meses. Sus efectos adversos incluyen aumento de transaminasas, ginecomastia y alteraciones gastrointestinales³⁸. Puede indicarse también como tratamiento transitorio desde el momento del diagnóstico hasta que se logra la resolución quirúrgica.

Metirapona: inhibe selectivamente la 11 β hidroxilasa, reduciendo entre un 75-80% la concentración sérica de cortisol. Puede utilizarse como monoterapia a dosis de 250 mg BID hasta alcanzar 1,5 gr cada 6 horas. Es la droga de elección en las embarazadas por la seguridad demostrada en este grupo de pacientes^{38,39}.

Mitotano: inhibe múltiples enzimas esteroidogénicas y a dosis altas posee también una acción adrenalítica causando atrofia y necrosis de la glándula suprarrenal. Debido a su toxicidad se utiliza en casos de carcinoma adrenal, y no se recomienda su uso en pacientes que desean embarazo ya que se acumula en el tejido adiposo hasta por 2 años posterior a la suspensión del mismo.

Aminoglutetimida: es un agente anticomicial con efecto supresor sobre la esteroidogénesis a través de la inhibición de las enzimas 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa⁴¹. Es eficaz sólo en un 45-50% como monoterapia, por lo que se recomienda su uso en combinación con otros agentes como la

metirapona.

Etomidato: es un agente anestésico, derivado imidazólico, que suprime la esteroidogénesis a través de la inhibición de la 17-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 17,20-liasa⁴¹. Sus dosis oscilan entre 0,03-0,3 mg/Kg/hora vía intravenosa, siendo la somnolencia su principal efecto adverso.

- **Agentes de acción central:** aunque son menos empleados, aquí se pueden distinguir los agonistas de dopamina y los análogos de la somatostatina.

Cabergolina: es un agente dopaminérgico aprobado por la FDA para el manejo de la hiperprolactinemia. Es una opción terapéutica en la EC debido a que se ha demostrado que existen receptores dopaminérgicos en los tumores hipofisarios productores de ACTH. De hecho, en un estudio publicado en el año 2009 se observó respuesta favorable al uso de cabergolina en 15 de 20 pacientes, pero sólo el 40% de ellos mantuvieron una respuesta sostenida a lo largo de 2 años de seguimiento⁴². De igual forma, Godbout y cols⁴³ demostraron una respuesta favorable al medicamento en 11 de 30 pacientes pero sólo 9 mantuvieron la respuesta con un seguimiento de 3 años. Las dosis utilizadas en estos estudios fueron relativamente altas (1-7 mg por semana en el primero y 0,5-4,0 mg por semana en el segundo).

Análogos de la Somatostatina: el octreotide y el lanreotide han demostrado poca efectividad en el manejo de la EC³⁸, sin embargo, hay resultados promisorios con un análogo de la somatostatina relativamente nuevo que es el pasireotide^{38,44}. De hecho, datos recientes sugieren el uso combinado de ketoconazol, cabergolina y pasireotide como una terapéutica promisoriosa para el manejo del SC, pero aún se encuentra en etapa de investigación⁴⁵.

- **Antagonista del receptor de glucocorticoide:** en este grupo se describe el Mifepristone que es un antagonista del receptor de esteroides tipo 2 y antagonista de receptor de progesterona, diseñado para el manejo del hiperkortisolismo de diferente etiología, incluido el SC.

•**Otros medicamentos de utilidad:** si el paciente lo amerita como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad, debe indicarse el uso de antihipertensivos, considerándose a los diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y calcio antagonistas las primeras opciones terapéuticas. En caso de presentarse diabetes mellitus secundaria al hipercortisolismo, es necesario el uso hipoglucemiantes orales e incluso insulino terapia⁴⁶. De igual forma, debe considerarse el uso de bifosfonatos, a fin de prevenir la aparición de osteoporosis.

Se destaca que posterior a la resolución quirúrgica, los pacientes afectos con SC presentan una supresión del eje hipófisis-hipotálamo-adrenal, por lo cual es necesario colocar dosis sustitutivas de esteroides, como hidrocortisona de 12-15 mg/m², o su equivalente de dexametasona, prednisona o prednisolona, al menos durante 1 mes, aunque en algunos casos su uso puede extenderse por un período de 6 a 12 meses; sin embargo, el momento óptimo para detener la terapia de reemplazo es cuando los valores séricos de cortisol post estimulación con CRH sean > 18 µg/dL (500 mmol/L)⁴⁷. No se ha llegado a un acuerdo entre las diferentes instituciones en lo relativo a los criterios de resolución de la EC; algunas recomiendan usar como criterio valores muy bajos de cortisol am (menores de 2 µg/dL, o valores entre 2-5 µg/dL), otras usan valores bajos de cortisol libre en orina de 24 horas (por debajo de 20 µg/24h), y otras, valores normales de cortisol post supresión con dosis bajas de dexametasona (1 mg o 2 mg)³⁸. No obstante, se coincide en que para considerar curación, debe haber remisión de las características clínicas, normalización de los valores séricos de cortisol y ausencia de recurrencia a largo plazo.

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

Mariela Paoli, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Mayela Guillén, Roald Gómez-Pérez, Miguel Sánchez, Isabel Benítez, Yorgi Rincón, Jueida Azkoul, Magda Luna, Víctor Gil, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yubriangel Reyes, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121-3131.
2. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117-123.
3. Anderson Jr GH, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-615.
4. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.
5. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 826-832.
6. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
7. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-5813.
8. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 717-722.
9. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-548.
10. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl1): 1-5.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
12. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J,

- Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
13. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617.
 14. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE, de Jong FH, Lamberts SW. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 47-54.
 15. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, Andersen M, Feldt-Rasmussen U. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1326-1333.
 16. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1222-1226.
 17. Mericq MV, Cutler Jr GB. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 682-684.
 18. Fenske M. How much "urinary free cortisol" is really cortisol during water diuresis in healthy individuals?. *Clin Chem* 2004; 50: 1102-1104.
 19. Putignano P, Dubini A, Cavagnini F. Urinary free cortisol is unrelated to physiological changes in urine volume in healthy women. *Clin Chem* 2000; 46: 879.
 20. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
 21. Murphy BE. How much "UFC" is really cortisol?. *Clin Chem* 2000; 46(6 Pt 1): 793-794.
 22. Turpeinen U, Markkanen H, Valimaki M, Stenman UH. Determination of urinary free cortisol by HPLC. *Clin Chem* 1997; 43 (8 Pt 1): 1386-1391.
 23. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 151-155.
 24. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4515-4521.
 25. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2681-2686.
 26. Trilck M, Flitsch J, Ludecke DK, Jung R, Petersenn S. Salivary cortisol measurement – a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 225-230.
 27. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 266-284.
 28. Glass AR, Zavadil AP, Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 161-165.
 29. Baid SK, Sinai N, Wade M, Rubino D, Nieman LK. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3102-3107.
 30. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 281-284.
 31. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1554-1558.
 32. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
 33. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alí A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A; Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
 34. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 403-421.
 35. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
 36. Findling JW, Raff H. Cushing' syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2006; 91: 3746-3753.
37. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Klibanski A, Biller BM. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3752-3763.
 38. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 279-289.
 39. Stewart PM. La corteza suprarrenal. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Tratado de Endocrinología*. Barcelona: Elsevier; 2009: 453-512.
 40. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 199-208.
 41. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal blocking drugs and ketaconazol. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl 1): 111-115.
 42. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, de Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 223-230.
 43. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 709-716.
 44. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-924.
 45. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med* 2012; 13: 171-179.
 46. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 505-16.
 47. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454-2462.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Roald Gómez-Pérez, Isabel Benítez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):157-167

RESUMEN

La Insuficiencia Adrenal (IA) es una patología ocasionada por la disminución en la secreción de hormonas esteroideas por parte de la corteza adrenal, caracterizada por el déficit predominante de glucocorticoides. Esta puede ser clasificada en primaria cuando el defecto subyace en la glándula adrenal, siendo la causa más frecuente la adrenalitis autoinmune; o secundaria, por alteración en la secreción de la corticotropina (ACTH) o de la hormona liberadora de ACTH (CRH), cuya causa más común es la suspensión brusca de los glucocorticoides posterior a su administración por un período prolongado. Tanto las formas primarias como secundarias de IA pueden presentarse de manera aguda o crónica. La mayoría de los síntomas de la deficiencia de cortisol son inespecíficos incluyendo debilidad, anorexia, náuseas, entre otros; los signos principales son pérdida de peso, hiperpigmentación, hipotensión, siendo más característicos de la IA primaria. Una vez que se sospecha la IA, se determinarán las concentraciones de cortisol, con un valor basal menor de 3 mg/dL y post-estímulo menor de 18 mg/dL como diagnósticos de esta entidad. La determinación de ACTH permite la distinción entre una IA primaria y secundaria. El tratamiento de la IA en la mayoría de los casos es simplemente sustitutivo del déficit de glucocorticoides, siendo la hidrocortisona el fármaco de elección. Debido a que ésta patología puede estar asociada con una significativa morbilidad y mortalidad en los sujetos que la padecen, surgió la iniciativa por parte de nuestro servicio de Endocrinología de sintetizar en este protocolo la información hasta ahora disponible, así como nuestra experiencia, con respecto al diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

Palabras Clave: Insuficiencia adrenal, enfermedad de Addison, glucocorticoides, cortisol.

ABSTRACT

Adrenal Insufficiency (AI) is a pathology caused by a decreased secretion of steroid hormones by the adrenal cortex, characterized by a predominant deficiency of glucocorticoids. AI can be classified as primary, when the underlying defect is in the adrenal gland, being the adrenalitis autoimmune the most common cause, or secondary, due to alterations in the secretion of corticotropin-releasing hormone (CRH) or corticotropin (ACTH), which most common cause is the abrupt discontinuation of glucocorticoids after its administration for an extended period. Both primary and secondary forms of IA may occur in an acute or chronic manner. Most symptoms of cortisol deficiency are nonspecific, including weakness, anorexia, nausea, among others; the main signs are weight loss, hyperpigmentation and hypotension, being more characteristics of the primary AI. A concentration less than 3 µg/dL of basal cortisol or less than 18 µg/dL of cortisol post-stimulus confirm the diagnosis of this entity. The ACTH determination allows the distinction between primary and secondary AI. The treatment in most cases is simply to replace the deficit of glucocorticoid, being hydrocortisone the drug of choice. Because this condition can be associated with significant morbidity and mortality, an initiative was taken by our Endocrinology Service to synthesize in this protocol the information so far available, as well as our experience, with respect to the diagnosis and management of this disease.

Key words: Adrenal insufficiency, Addison's disease, glucocorticoids, cortisol.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Adrenal (IA) es una patología ocasionada por la disminución en la secreción de hormonas esteroideas por parte de la corteza

adrenal, caracterizada por el déficit predominante de glucocorticoides. La IA puede ser clasificada en primaria o secundaria dependiendo donde se localice el defecto, y ambas formas pueden presentarse de manera aguda o crónica¹.

Artículo recibido en: Julio 2013 . Aceptado para publicación en: Septiembre 2013.

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

La IA primaria tiene su origen en procesos que afectan la corteza adrenal o fármacos que bloquean la síntesis de cortisol, su prevalencia es de 9,3-14 casos por 100.000 habitantes, y la incidencia es de 4,7-6,2 casos por millón de habitantes y año^{2,3}. Por su parte, la IA secundaria es debida a condiciones que reducen la secreción hipofisaria de hormona corticotrópica (ACTH) o de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), siendo esta última clasificada por algunos autores como terciaria; su prevalencia es estimada en 150 a 280 casos por millón de habitantes^{3,4}.

Debido a que ésta patología puede estar asociada con una significativa morbilidad y mortalidad en los sujetos que la padecen, y que una vez identificada es de fácil abordaje, surgió la iniciativa por parte de nuestro Servicio de Endocrinología de sintetizar la información hasta ahora disponible con respecto al diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

ETIOLOGÍA

Insuficiencia Adrenal Primaria.

La causa más frecuente de IA primaria en países industrializados es la adrenalitis autoinmune

(Enfermedad de Addison), que constituye un 80 a 90% de los casos. En un 40% puede presentarse de forma aislada con predominio del sexo masculino y en el 60% restante formar parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA) con una mayor incidencia en el sexo femenino^{3,5}. En países no industrializados la tuberculosis permanece como la principal causa de IA primaria, representando en países industrializados solo alrededor del 5%^{5,6}. Asimismo, la IA es una complicación bien conocida de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) tanto en etapas tempranas como tardías y puede deberse a lesión directa ocasionada por el virus, infecciones oportunistas, neoplasmas y anormalidades de citoquinas relacionadas con esta enfermedad⁷.

En hombres jóvenes, la Adrenoleucodistrofia o la Adrenomieloneuropatía (forma menos severa) debe ser considerada. Esta es una patología secundaria a una mutación en el gen ABCD1 con un patrón de herencia recesivo ligado al X, caracterizada por defectos en la oxidación peroxisomal de los ácidos grasos de cadena larga (>24 carbonos) con acumulación de los mismos en la glándula adrenal y sistema nervioso central^{4,8}. La IA primaria congénita o neonatal constituye solo un 1% de los casos³. Tabla I.

Tabla I. Causas más Frecuentes de Insuficiencia Adrenal

Insuficiencia Adrenal Primaria	Insuficiencia Adrenal Secundaria
Adrenalitis autoinmune (80-90% en los países desarrollados).	Tumores hipofisarios u otros tumores de la región hipotálamo hipofisaria. Insuficiencia adrenal secundaria como consecuencia del crecimiento tumoral o tratamiento (cirugía, radiación).
Adrenalitis Infecciosa TBC, micosis, SIDA.	Hipofisitis Linfocítica Aislada o como parte de un síndrome poliglandular autoinmune.
Congénitas: Adrenoleucodistrofias, hiperplasia adrenal congénita (déficit de 21 hidroxilasa, déficit de 11 β hidroxilasa, déficit de 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa o deficiencia de 17 α hidroxilasa).	Exceso de glucocorticoide previo Suspensión abrupta de glucocorticoides en Síndrome de Cushing adrenal o farmacoterapia con glucocorticoides por tiempo prolongado.
Adrenalectomía bilateral	Apoplejía hipofisaria / Síndrome de Sheehan
Infiltración tumoral	Infiltración hipofisaria Tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener.
Insuficiencia adrenal inducida por drogas: Tratamiento con mitotano, etomidato, ketoconazol, aminoglutetimida.	Traumatismo craneal
Hemorragia adrenal bilateral	

Adaptado de referencia 1.

Insuficiencia Adrenal Secundaria.

La causa más común de IA secundaria es la suspensión brusca del tratamiento con glucocorticoides, luego que este ha sido administrado por un período prolongado⁴. La administración exógena y prolongada de glucocorticoides induce atrofia de las células corticotropas, no obstante, la susceptibilidad a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) presenta una gran variabilidad interindividual^{3,9}. Es importante destacar que no sólo la administración oral de glucocorticoides, sino también, intramuscular, intraarticular, tópica e incluso inhalada pueden desencadenar una supresión significativa del eje HHA^{4,10,11}.

La presencia de tumores de la región hipotálamo-pituitaria (adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, entre otros) así como las opciones terapéuticas disponibles para los mismos (cirugía y radiación) pueden generar IA secundaria³. En la mayoría de estos pacientes otros ejes hormonales se encuentran afectados. En muy pocos casos se puede presentar una deficiencia aislada de ACTH que probablemente sea de origen autoinmune o debida a defectos enzimáticos en el procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC)^{12,13}. Finalmente una variedad de patologías de origen autoinmune, infiltrativas, infecciosas, entre otras, pueden desencadenar una IA secundaria¹⁴. Tabla I.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los síntomas y signos de la deficiencia de cortisol son inespecíficos y tienen una evolución insidiosa presentándose la sintomatología hasta 1 año antes del diagnóstico en el 50% de los pacientes³. Los síntomas por orden de frecuencia incluyen fatiga, cansancio, debilidad, anorexia, náuseas, dolor abdominal, mialgias y artralgias. Los signos principales son pérdida de peso, hiperpigmentación, hipotensión, vitíligo^{14,15}. Ver Tabla II.

La clínica de la IA primaria y secundaria es similar, no obstante, ciertos elementos pueden

Tabla II. Características Clínicas de la Insuficiencia Adrenal	
Características	Frecuencia %
Síntomas	
Debilidad, cansancio, fatiga	100
Anorexia	100
Síntomas gastrointestinales	92
Nauseas	86
Vómitos	75
Constipación	33
Dolor abdominal	31
Diarrea	16
Deseo de sal	16
Dolor muscular o en articulaciones	13
Signos	
Pérdida de peso	100
Hiperpigmentación	94
Hipotensión (sistólica < 110 mmhg)	88-94
Vitíligo	10-20
Calcificación auricular	5
Hallazgos de laboratorio	
Alteraciones electrolíticas	92
Hiponatremia	88
Hiperkalemia	64
Hipercalcemia	6
Azoemia	55
Anemia	40
Eosinofilia	17

Adaptado de referencia 17.

sugerir el origen de la afectación (Tabla III). La hiperpigmentación de piel y mucosas constituye el signo más característico de la IA primaria. Es debida a la estimulación de los melanocitos por péptidos derivados de la POMC como el α -MSH. Afecta a áreas expuestas al sol y a la fricción como la cabeza, el cuello y las manos, así como a pliegues articulares, entre otros^{14,15}. La hipotensión es secundaria a deshidratación, hipovolemia y a la disminución en la sensibilidad a las catecolaminas debido a la ausencia asociada de mineralocorticoides y glucocorticoides por lo que constituye un signo típico de la IA primaria^{3,16}.

En mujeres la disminución del deseo sexual, la pérdida del vello axilar y pubiano son atribuibles al déficit de andrógenos adrenales³. Entre las alteraciones bioquímicas se puede observar hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia e

hipoglucemia de ayuno.

Asimismo es posible observar, linfocitosis, eosinofilia, e incremento en las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina^{14,15}.

Tabla III. Datos clínico-analíticos diferenciales entre insuficiencia adrenal primaria y secundaria.

	I. Adrenal Primaria	I. Adrenal Secundaria
Hiperpigmentación	Presente	Ausente
Hiperkalemia	Presente	Ausente
Hiponatremia	Presente	Presente/ ausente
Acidosis metabólica	Si	No
Hipotensión	Si	Raro
Perdida de vello axilar y pubiano	Si	No
Vitiligo	Puede ser	Raro
Alopecia	Puede ser	No, raro
Asociación con otras SPA	Si	No
Asociación de déficit de hormonas hipofisarias	No	Si
ACTH	Elevada	Baja

Adaptado de referencia 18.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se sospecha la IA, una serie de pruebas diagnósticas deben ser realizadas para la confirmación del déficit de cortisol. La prueba inicial consistirá en la medición de cortisol sérico y ACTH plasmática entre 6 y 8 am, lo que permite separar los pacientes saludables de aquellos con IA y asimismo, diferenciar los pacientes con IA primaria y secundaria^{3,4}.

Las concentraciones normales de cortisol oscilan entre 5 y 20 µg/dL. Un cortisol menor de 3 µg/dL indica la presencia de IA y valores superiores a los 18 µg/dL excluyen el diagnóstico. La determinación en conjunto de ACTH permite la distinción entre una IA primaria y secundaria; concentraciones superiores a los 100 pg/mL de ACTH son encontradas con frecuencia en individuos con IA primaria a diferencia de ACTH baja o inapropiadamente normal en relación a las concentraciones de cortisol, en casos de IA secundaria⁴.

En casos en los que exista una sospecha de IA y las determinaciones hormonales iniciales no

aclaren el diagnóstico, se debe realizar una prueba corta de estimulación con corticotropina, la cual consiste en la administración intramuscular o intravenosa de 250 µg de 1-24 ACTH con determinación del cortisol sérico basal, a los 30 y a los 60 minutos. Concentraciones séricas de cortisol por encima de 18 µg/dL (500 nm/L) descartan el diagnóstico^{19,20}.

Algunos autores han propuesto la prueba de estimulación con corticotropina a bajas dosis, con la administración de solo 1 µg de 1-24 ACTH sugiriendo que esta prueba puede ser más sensible que la prueba convencional con 250 µg de 1-24 ACTH para reconocer formas más leves o sutiles de IA que con un estímulo suprafisiológico no pudieran ser detectadas^{21,22}. No obstante, otros investigadores discrepan de este argumento y sugieren que esta prueba debe seguir siendo válida, con la determinación de un punto de corte específico para el ensayo^{23,24}.

En pacientes con IA secundaria de reciente instauración (Ej; posterior a cirugía hipofisaria reciente) la prueba de estimulación con corticotropina puede presentar falsos negativos debido a que la

atrofia adrenal no ha ocurrido aún, por lo que se requiere de la realización de pruebas dinámicas del eje HHA para establecer el diagnóstico de IA secundaria⁵. La prueba de hipoglicemia inducida por insulina o prueba de tolerancia insulínica constituye el estándar de oro para el diagnóstico de IA secundaria, en especial cuando se sospecha de otros déficit hormonales pituitarios concomitantes, ya que la hipoglicemia causa una situación de estrés importante que activa rápidamente el eje HHA²⁵. La prueba consiste en la administración endovenosa de insulina cristalina a una dosis de 0,1 a 0,15 U/kg de peso hasta alcanzar una glucemia < 40 mg/dL en presencia de sintomatología, con medición del cortisol a los 0, 15, 30 y 60 minutos después de la administración de la insulina. Un pico de cortisol mayor a 18 µg/dL (500 nm/L) indica un eje HHA intacto^{3,25}. Dicha prueba se encuentra contraindicada en casos de convulsiones o enfermedad cardiovascular (ECV). Otras pruebas diagnósticas como la realizada con metirapona, son poco usadas en la actualidad^{25,26}.

Es importante destacar que ninguna prueba es capaz de clasificar adecuadamente todos los pacientes. La IA secundaria leve puede constituir un falso negativo y un paciente saludable puede no alcanzar el punto de corte de cortisol por un pequeño margen y constituir un falso positivo, por lo que el juicio clínico del médico debe prevalecer³. En el caso de pacientes pediátricos se cumple el mismo protocolo diagnóstico.

Una vez realizado el diagnóstico sindromático es importante definir la causa desencadenante con el propósito de reconocer patologías que puedan ser tratadas (ejemplo, TBC, VIH entre otros). En el caso de adrenalitis autoinmune el diagnóstico es bastante probable si se presentan otras patologías autoinmunes asociadas³. En instituciones donde se disponga del ensayo, autoanticuerpos contra la corteza adrenal y en especial contra la enzima 21 hidroxilasa pueden encontrarse positivos hasta en 80% de los pacientes con adrenalitis autoinmune de inicio reciente, lo que constituye una herramienta de especial utilidad en los casos de IA primaria aislada sin historia familiar o personal de enfermedades autoinmunes²⁷. Si se sospecha de

procesos infecciosos, infiltrativos ó neoplásicos debe ser realizada una Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal. Por su parte ante la sospecha de IA secundaria de origen desconocido, la realización de una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la región hipotálamo hipofisaria es el método ideal para la identificación de lesiones ocupantes de espacio^{3,28}.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la IA en la mayoría de los casos es simplemente sustitutivo. Los objetivos de la terapia incluyen alcanzar una expectativa y calidad de vida adecuada, evitando los efectos adversos de la terapia de reemplazo hormonal²⁹. En condiciones fisiológicas, la secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano alcanzando un pico entre las 6:00 y 9:00 am y un nadir entre las 11:00 pm y 2:00 am, con una tasa de producción diaria de cortisol de 5 a 10 mg/m² de superficie corporal que puede incrementarse ante situaciones de estrés, por lo tanto, la terapia sustitutiva debe tratar de simular este patrón fisiológico³⁰.

En la práctica clínica diferentes glucocorticoides son prescritos como terapia de reemplazo (Tabla IV). Para la mayoría de los autores la hidrocortisona es el fármaco de elección por representar el glucocorticoide fisiológico³¹. La dosis diaria recomendada es de 15 a 25 mg reflejando la tasa de producción de un individuo sano, divididos en 2 o 3 dosis, administrando la mitad o dos tercios de la dosis al despertar y la restante 6 a 7 horas posterior a la primera dosis. Publicaciones recientes postulan que el régimen de tres dosis diarias ofrece un mayor beneficio, no obstante, no existe hasta el momento suficiente evidencia para apoyar esta opinión^{32,33}. Debido a su vida media corta, el perfil de cortisol solo asemeja parcialmente al ritmo circadiano de los glucocorticoides, incluso al ser administrada 3 veces al día, ya que picos muy altos son seguidos por concentraciones muy bajas de cortisol previo a la siguiente dosis, relacionándose en pacientes con IA primaria con excursiones intermitentes de ACTH^{29,34}. En el caso de la población pediátrica el tratamiento sustitutivo consistirá en hidrocortisona 9 – 12 mg/m²SC³⁵.

Tabla IV. Comparación de potencias, vida media y dosis equivalentes de los principales corticoides

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (Mg)	Vida Media (Min)
Acción corta 8-12 hrs				
Cortisol	0.8	0.8	25	80-120
Cortisona (Inactiva)	1	1	20	80-120
Hidrocortisona*	0.8	0.8	25	80-120
Acción intermedia 12-36 hrs				
Prednisolona	4	0.25	5	120-200
Prednisona (Inactiva)	4	0.25	5	130-300
Metilprednisolona	5	<0.01	4	130-180
Deflazacort	5	<0.01	4	130-180
Triamcinolona	5	0	4	120-180
Acción prolongada 12-36 hrs				
Betametasona	30-40	<0.01	0.75	130-330
Dexametasona	25	<0.01	0.6	150-270

Adaptado de referencia 39.

Glucocorticoides como la prednisona, prednisolona o la dexametasona constituyen alternativas terapéuticas a la hidrocortisona. A pesar de la opinión común de que los glucocorticoides de acción prolongada son inferiores y deberían ser evitados en IA, en casos específicos pudieran ser de gran utilidad³¹. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la prednisona o prednisolona ofrecería un beneficio adicional sobre la hidrocortisona, ya que gracias a su vida media prolongada evitaría la inducción recurrente de la gluconeogénesis con el subsecuente incremento de la glucosa observado con las múltiples dosis de hidrocortisona. Asimismo, en pacientes cuya hiperpigmentación no evidencia mejoría a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona, la administración de glucocorticoides de acción prolongada pueden ofrecer una mejor cobertura durante la noche con corrección del cuadro^{29,30}.

Debe suministrarse la mínima dosis requerida para lograr la mejoría de los síntomas ya que la sobredosificación puede producir un síndrome de Cushing exógeno con sus características típicas como obesidad a predominio central, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hiperten-

sión arterial y osteopenia u osteoporosis³⁶. La resolución de los síntomas con normalización del ionograma son datos que indican la adecuación de la dosis. Existen preparaciones de esteroides de liberación prolongada o de liberación dual las cuales imitan la liberación fisiológica de cortisol mucho mejor que las preparaciones convencionales, pero no se encuentran disponibles en nuestro medio actualmente^{37,38}.

En pacientes con IA primaria, cuando a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona persistan síntomas como hipotensión u ortostatismo, se indicará tratamiento con mineralocorticoides ya que el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona también se encuentra afectado. Se emplea la Fludrocortisona (9 α -Fludrocortisona) a dosis de 0,05 a 0,2 mg día en una sola toma³. La fluorinación en posición 9 del anillo esteroideo le otorga selectividad sobre el receptor mineralocorticoide. Los signos clínicos como la presión arterial y la presencia de edema periférico, aunado a parámetros bioquímicos como concentraciones de electrolitos y actividad de renina plasmática son elementos utilizados para la vigilancia del tratamiento con fludrocortisona. Se considera que

el reemplazo con mineralocorticoides es adecuado cuando la actividad de renina plasmática se encuentra en el límite superior del rango de referencia^{31,40}.

La sustitución de andrógenos adrenales es un tema que aún permanece controversial. Un reciente metanálisis donde se evaluaron los efectos de la terapia de reemplazo con Dehidroepiandrosterona (DHEA) reveló algunos beneficios sobre la calidad de vida en general, sin embargo, la evidencia global al momento no apoya el uso rutinario de DHEA en IA primaria⁴¹. La administración de DHEA (12,5 a 50 mg/día) pudiera ser beneficiosa en pacientes seleccionados (principalmente mujeres) con IA primaria en presencia de síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos como disminución del deseo sexual, piel seca o síntomas depresivos⁴².

INSUFICIENCIA ADRENAL EN SITUACIONES ESPECIALES

Insuficiencia Adrenal en pacientes críticamente enfermos.

Pacientes críticamente enfermos presentan una activación del eje HHA con incremento en las concentraciones de ACTH y por consiguiente de cortisol, constituyendo un componente adaptativo al estrés y que contribuye al mantenimiento de la homeostasis⁴³. Aunque la IA era considerada un raro diagnóstico en unidades de cuidados intensivos, se ha observado un incremento en su frecuencia en pacientes que presentan shock séptico, traumas, quemaduras, insuficiencia hepática, infección por VIH, neumonía severa adquirida en la comunidad entre otros; no obstante el manejo y tratamiento de estos pacientes permanece controversial^{44,45}.

El Colegio Americano de Medicina Crítica publicó un reciente consenso⁴⁶ al respecto de esta condición. Proponen como criterio diagnóstico de IA en esta población un delta de cortisol (posterior a la administración de 250 µg de ACTH) <9 µg/dL o un cortisol total al azar <10 µg/dL. La hidrocortisona debe ser considerada como estrategia terapéutica

en pacientes con shock séptico en especial aquellos que responden pobremente a la resucitación con fluidos o a la administración de aminas vasoactivas, así como en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. En los pacientes seleccionados se recomienda la administración de hidrocortisona endovenosa en una dosis de 200 mg/día dividida en 4 dosis o suministrada como una infusión continua a razón de 10 mg/hora (240 mg/día)^{3,46}.

Insuficiencia Adrenal en embarazo.

La identificación de la IA en el embarazo constituye un reto diagnóstico ya que síntomas como náuseas, vómitos o hiperpigmentación pueden ser atribuidos erróneamente al embarazo. Durante el embarazo se produce un incremento en la globulina de unión al cortisol (CBG) inducido por los estrógenos, con un incremento en el cortisol total sérico^{30,47}. Así mismo, se evidencia un incremento progresivo en las concentraciones de cortisol libre^{48,49}. La necesidad de aumentar la dosis sustitutiva de hidrocortisona en el último trimestre es controversial. No obstante, se recomienda un seguimiento cercano durante el embarazo con incremento de hasta un 50% de la terapia con glucocorticoides en el último trimestre. Los requerimientos periparto pueden asemejar los necesarios para una cirugía mayor por lo que se recomienda la indicación de 100 a 200 mg al día, comenzando con el inicio del parto y continuando 48 horas después, seguido de una reducción progresiva rápida^{3,47}. Las concentraciones de progesterona sérica incrementan significativamente durante el embarazo ejerciendo un efecto antimineralocorticoide por lo que la dosis de fludrocortisona debe ser ajustada en base a la clínica y los parámetros de laboratorio³⁰.

Insuficiencia Adrenal y Cirugía.

En personas normales, situaciones de estrés como tratamientos quirúrgicos, promueven un incremento en la secreción de cortisol que no puede ser alcanzado en pacientes con IA. Por esto, es necesario el ajuste de la terapia de reemplazo en el perioperatorio⁵⁰. Procedimientos quirúrgicos superficiales y bajo anestesia local, como

procedimientos odontológicos o biopsia de piel, no requieren suplementación extra. Un estrés quirúrgico moderado, como en los casos de colecistectomías convencionales o hemicolectomía requiere de 50 a 75 mg al día de hidrocortisona por vía endovenosa en el día del procedimiento, y luego un descenso rápido a la dosis habitual en 48 horas. En casos de cirugía mayor, como cirugía endotorácica, los pacientes deben recibir infusiones endovenosas de 100 a 150 mg durante 24 horas, con reducción de la dosis en 1-2 días dependiendo de la evolución del paciente⁵¹. El etomidato, un agente inductor de la anestesia usado frecuentemente es capaz de inhibir la síntesis de esteroides por lo que puede desencadenar una IA aguda, y debe ser evitado en pacientes con una alta sospecha clínica de dicha patología⁵².

INSUFICIENCIA ADRENAL AGUDA

La IA aguda también denominada crisis adrenal o crisis addisoniana, es un cuadro clínico abrupto que compromete la vida del paciente por lo que es considerado una emergencia endocrinológica.

Puede aparecer como complicación de una IA crónica primaria o secundaria, o en pacientes sin IA crónica conocida¹⁴.

Etiología

La mayoría de las crisis adrenales son secundarias a la suspensión brusca de glucocorticoides luego de su uso por tiempo prolongado, disminución de la dosis de glucocorticoides o ausencia de ajuste en la dosis ante situaciones de estrés como pancreatitis aguda grave, quemaduras extensas o cirugías mayores³.

La falta de terapia de reemplazo posterior a la corrección de un síndrome de Cushing puede desencadenar una IA aguda debido a la supresión del eje HHA por las altas concentraciones de cortisol durante un largo período. Hemorragia adrenal secundaria a procesos infecciosos o coagulopatías, así como necrosis hipofisaria debida a hemorragia postparto, constituyen causas de IA aguda en pacientes sin deficiencia de glucocorticoides previamente conocida^{1,14}. En la tabla V se resumen las principales causas de crisis adrenales.

Tabla V. Causas de Insuficiencia Adrenal Aguda.

Insuficiencia adrenal primaria	Insuficiencia adrenal secundaria
Hemorragia adrenal.	Suspensión brusca de tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Necrosis o trombosis meningocócica u otros tipos de sepsis.	Cirugía de hipófisis o glándulas suprarrenales como terapéutica del síndrome de Cushing (transitorio).
Trastornos de la coagulación como un resultado del tratamiento con warfarina, o en el síndrome antifosfolípido.	Necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan)
	Necrosis o hemorragia de un macroadenoma hipofisario
	Traumatismo craneal o lesiones en tallo hipofisaria.

Adaptado de referencia 53.

Clínica

La clínica es similar a la descrita en pacientes con

IA crónica, pero con mayor severidad. El signo que predomina es la hipotensión arterial que no se corrige con la administración de volumen y

que precede a la aparición de síntomas gastro-intestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso). Los elementos claves en el laboratorio que permiten sospechar el diagnóstico incluyen la combinación de hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia¹⁴.

Manejo

Ante un paciente con IA conocida que presenta una crisis adrenal el tratamiento consistirá en la administración inmediata de 100 mg de hidrocortisona por vía endovenosa seguido de 100 a 200 mg en 24 horas de preferencia en infusión continua. Asimismo se administran grandes cantidades de solución glucofisiológica (Cloruro de sodio al 0,9% y Dextrosa al 5%) aproximadamente 1 litro en la primera hora y luego 500cc por hora bajo monitoreo continuo cardiovascular^{1,14}. En pacientes recibiendo tratamiento con mineralocorticoides estos pueden ser reducidos ya que 50 mg de hidrocortisona son equivalentes a 0,1mg de fludrocortisona. En pacientes en quienes se sospecha la presencia de IA el tratamiento debe ser instaurado una vez tomada una muestra sanguínea para la determinación de cortisol y ACTH basal e iniciar el procedimiento diagnóstico³.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hahner S, Allolio B. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2407–2417.
- Lauretí S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2003;361:1881–1893.
- Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481–2488.
- Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:217–223.
- Soule S. Addison's disease in Africa--a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:115–120.
- Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001;321:137–144.
- Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483867>. Accedido junio 21, 2012.
- Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226–230.
- Mahachoklertwattana P, Sudkronrayudh K, Direkwattanachai C, Choubtum L, Okascharoen C. Decreased cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in asthmatics treated with inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:1055–1058.
- Mader R, Lavi I, Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2005;52:924–928.
- Velardo A, Pantaleoni M, Zizzo G, Del Rio G, Coletta F, Carani C, Marrama P. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency secondary to hypothalamic deficit of corticotropin releasing hormone. *J Endocrinol Invest*. 1992;15:53–57.
- Nussey SS, Soo SC, Gibson S, Gout I, White A, Bain M, Johnstone AP. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:381–385.
- Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:767–775, ix.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909–2922.
- Allolio B, Ehses W, Steffen HM, Müller R. Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:769–775.
- Stewart P, Krone N. *The Adrenal Cortex*. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:479-544.

18. González O, García R. Protocolo de Sospecha de Insuficiencia Suprarrenal. *Medicine* 2000; 8: 1168-1169.
19. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:287-292.
20. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
21. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996;135:27-33.
22. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4245-4253.
23. Suliman AM, Smith TP, Labib M, Fiad TM, McKenna TJ. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:533-539.
24. Stewart PM, Clark PM. The low-dose corticotropin-stimulation test revisited: the less, the better? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:68-69.
25. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2350-2354.
26. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:603-609.
27. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J. Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:618-622.
28. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998;18:393-412.
29. Koetz K, Kienitz T, Quinkler M. Management of steroid replacement in adrenal insufficiency. *Minerva Endocrinol* 2010;35:61-72.
30. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:167-179.
31. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1283-1291.
32. Alonso N, Granada ML, Lucas A, Salinas I, Reverter J, Oriol A, Sanmarti A. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest* 2004;27:449-454.
33. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Libè R, Costa E, Ambrosi B. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:632-637.
34. Laureti S, Falorni A, Santeusano F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1071-1075.
35. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia Suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1:166-76.
36. Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003;30:593-605.
37. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1548-1554.
38. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:119-130.
39. Gómez Ordóñez S, Gutiérrez Álvarez AM, Valenzuela Plata EL. Corticoids: 60 Years Later a Pending Subject. *Revista Ciencias de la Salud*. 2007;5:58-69.
40. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:259-264.
41. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676-3681.
42. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:21-25.

43. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:823–838, x.
44. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC, Wu CS. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43:673–681.
45. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, Della Porta R, Giorgio C, Blasi F, Umberger R, Meduri GU. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242–248.
46. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36:1937–1949.
47. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005;26:775–799.
48. Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:3866–3872.
49. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1990;33:279–289.
50. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2003;87:175–192.
51. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*. 2002;287:236–240.
52. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. *Anesthesiol Clin*. 2009;27:687–703.
53. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206–1212.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO INICIAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Miguel A. Aguirre, Yubriangel Reyes, Mónica Ramírez, Mariarlenis Lara, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):168-179

RESUMEN

La evaluación del crecimiento constituye un elemento fundamental en la detección y manejo de morbilidades en el área pediátrica ya que la disminución de la velocidad de crecimiento se considera un signo temprano de patologías subyacentes. La talla baja se define como aquella situada por debajo del percentil 3 o $-2,5$ DE para edad y sexo respecto a la curva de crecimiento de referencia para la población. Los trastornos relacionados con talla baja pueden ser clasificados en tres categorías de acuerdo a su causa; los primarios, que afectan al crecimiento desde etapas tempranas del desarrollo y que implican defectos intrínsecos en el cartílago de crecimiento; los secundarios, que incluyen una serie de cuadros clínicos, generalmente crónicos, que alteran el medio en el cual debe desarrollarse el cartílago de crecimiento, encontrándose en este grupo algunos trastornos endocrinos; y por último se encuentra un grupo de pacientes en los cuales la etiología no puede ser determinada y se conoce como talla baja idiopática (TBI). El proceso de diagnóstico de un paciente con talla baja se realiza a través de una anamnesis exhaustiva, examen físico, pruebas de laboratorio y estudios radiológicos. Sin embargo, existen pocas guías clínicas para el diagnóstico de esta condición, con variaciones sustanciales entre ellas, así como, baja sensibilidad y especificidad en la detección de la patología subyacente. El propósito del siguiente artículo fue examinar la evidencia existente y la experiencia clínica en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de los Andes para ofrecer un enfoque diagnóstico del paciente con Talla Baja.

Palabras Clave: Talla baja, crecimiento, hormona del crecimiento.

ABSTRACT

Evaluation of growth is an essential element in the detection and management of morbidities in the pediatric area. The decrease of the growth rate is considered an early sign of underlying pathologies. Short stature is defined as one located below the 3rd percentile or -2.5 SD for age and gender with respect to the reference growth curve for the population. The disorders related to short stature can be classified into three categories according to their cause. Primary causes, which affect the growth from early stages of development and involve intrinsic defects in the growth plate. Secondary causes, which include a number of clinical disorders, usually chronic, that alter the environment in which the growth plate must be developed, being in this group some endocrine disorders. Finally, there is a group of patients in whom the etiology cannot be determined and it is known as idiopathic short stature (ISS). The process of diagnosis of a patient with short stature is made through an exhaustive anamnesis, physical examination, laboratory tests and imaging studies. However, there are few clinical guidelines for the diagnosis of this condition, with substantial variations between them as well as low sensitivity and specificity in the detection of the underlying pathology. The purpose of this article was to review the evidence and clinical experience in the Endocrinology Service, Hospital Universitario de los Andes, to provide a diagnostic approach to patients with Short Stature.

Key Words: Short Stature, growth, growth hormone.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento y el desarrollo constituyen hechos biológicos complejos a través de los cuales los seres vivos progresivamente aumentan su masa y logran su maduración morfológica, psicológica y reproductiva hasta alcanzar su plena capacidad

funcional. La evaluación del crecimiento constituye un elemento fundamental en la detección y manejo de morbilidades en el área pediátrica, ya que la velocidad del crecimiento es uno de los principales indicadores del estado de salud del niño, y una disminución de la misma se considera un signo temprano de patologías subyacentes¹.

Artículo recibido en: Agosto 2013 . Aceptado para publicación en: Septiembre 2013.

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

El proceso de crecimiento involucra la interacción de una serie de factores tanto endógenos (genéticos, hormonales, étnicos, metabólicos, entre otros) como exógenos (nutricionales, afectivos, psicosociales, entre otros) que se inician desde la vida intrauterina hasta la pubertad y que determinarán el ritmo de maduración, así como, el tamaño y formas finales del organismo. En consecuencia, una alteración del crecimiento puede tener múltiples causas desencadenantes².

Aunque la talla baja constituye un motivo de consulta frecuente a nivel mundial, existen pocas guías clínicas para el diagnóstico de esta condición, las cuales presentan variaciones sustanciales entre ellas, así como, baja sensibilidad y especificidad en la detección de la patología subyacente^{3,4}. El propósito del siguiente artículo fue examinar la evidencia existente hasta el momento y la experiencia clínica en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de los Andes para ofrecer un enfoque diagnóstico del paciente con Talla Baja.

PATRÓN DE CRECIMIENTO

El crecimiento humano normal puede ser descrito como una curva sigmoide caracterizada por presentar dos períodos de crecimiento rápido separados por un período de crecimiento estable. El primero de estos períodos de crecimiento acelerado corresponde al período fetal y aproximadamente los dos primeros años y el segundo al llamado estirón puberal. Entre ambos

la velocidad de crecimiento es constante, con un ligero incremento alrededor de los 7 años que se corresponde con la adrenarquia. En el estirón puberal existe una clara diferencia entre género (dimorfismo sexual) siendo más precoz y menos intenso en las mujeres que en los varones⁵. A finales de la década de los ochenta, Kalberg propone un modelo matemático de la curva de crecimiento humana en la cual se relacionan los distintos componentes de la misma con los elementos biológicos involucrados. El modelo ICP (infancy, childhood, puberty) considera que la curva de crecimiento describe el efecto aditivo de varias fases biológicas que se dividen en fetal y de la primera infancia, prepuberal o de la segunda infancia y la fase puberal⁶. (Figura 1)

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO

En la evaluación del crecimiento (longitud en posición supina antes de los 2 años y luego talla en posición erguida) deben ser determinados tres parámetros básicos. En primer lugar, se determina la talla, se relaciona con las referencias para la edad y sexo, y se expresa como un valor de desviación estándar (DE) o una posición en percentiles¹. En vista de que cada población presenta una base genética propia, los individuos deben ser evaluados con las gráficas correspondientes a su población. En nuestro país las gráficas de referencia corresponden al Estudio Transversal de

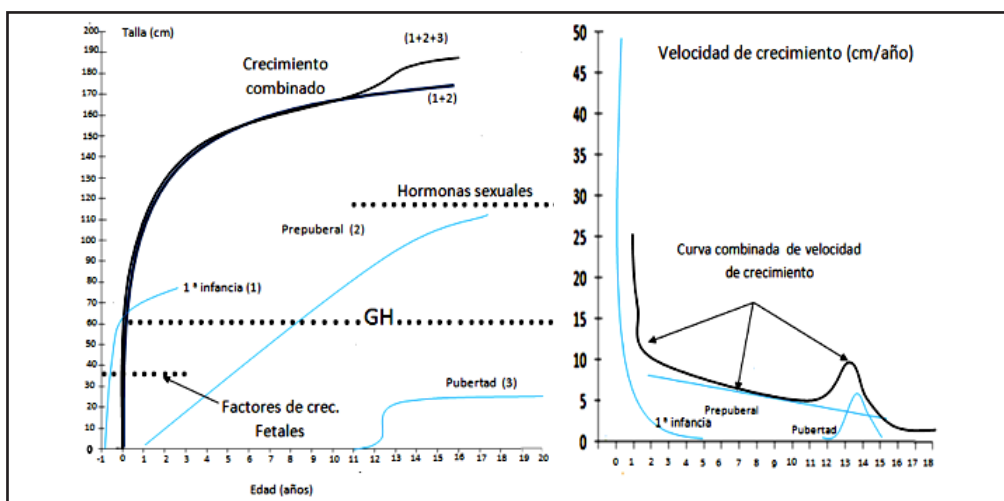


Fig. 1. Modelo ICP de los 3 componentes del crecimiento. Adaptado de referencia 6.

la Población Venezolana (Proyecto Venezuela)⁷ y el Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas (ELAMC)⁸.

En segundo lugar, debido a que la estatura de los padres es similar a la obtenida en su descendencia, fenómeno determinado genéticamente, la talla para la edad debe ser contrastada con la talla

media de los padres corregida según sexo, o también conocido como potencial genético. Varias fórmulas han sido diseñadas para la determinación del potencial genético y éstas deben ser corregidas de acuerdo a la tendencia secular de cada población⁵.

En nuestro medio se utiliza la siguiente fórmula⁹:

$$\text{Niños: } \frac{(\text{talla madre cm} + 12,5 \text{ cm}) + \text{talla padre cm}}{2}$$

Límites \pm 10cm

$$\text{Niñas: } \frac{\text{talla madre cm} + (\text{talla padre cm} - 12,5 \text{ cm})}{2}$$

Límites \pm 9cm

En tercer lugar, se debe realizar un análisis longitudinal del crecimiento, expresado como velocidad de talla (cm/año o DE) en comparación con las referencias para la edad. Este

parámetro se obtiene a través de la relación entre la talla y la edad en dos visitas sucesivas siendo el intervalo ideal un período entre 6 y 12 meses.

$$\text{Velocidad de Talla (cm/año) : } \frac{\text{Talla 2}^{\text{a}} \text{ Consulta} - \text{Talla 1}^{\text{a}} \text{ Consulta}}{\text{Edad Decimal 2}^{\text{a}} \text{ Consulta} - \text{Edad Decimal 1}^{\text{a}} \text{ Consulta}}$$

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Existe controversia en cuanto al punto de corte para la definición de talla baja ya que la sensibilidad y especificidad de estos puntos no han sido especificadas en las guías clínicas para el manejo de esta condición¹⁰. En nuestro servicio se define como talla baja aquella situada por debajo del percentil 3 o -2,5 DE para edad y sexo respecto a la curva de crecimiento de referencia para la población. Estos pacientes deben ser estudiados, así como, aquellos que presenten un deterioro significativo en la velocidad de crecimiento (inferior al percentil 10) o que disminuyan su percentil de crecimiento incluso antes de que su talla se sitúe por debajo de -2,5 DE de la media⁵. La sensibilidad y especificidad de estos criterios en nuestra población quedan aún por ser determinadas.

CLASIFICACIÓN DE LOS DESÓRDENES ASOCIADOS CON TALLA BAJA

Al momento de evaluar un paciente que se pre-

senta con talla baja, son muchas las patologías que deben ser consideradas. La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) divide los trastornos relacionados con talla baja en tres categorías de acuerdo a su causa, trastornos del crecimiento primarios, secundarios y talla baja idiopática (Tabla I)¹¹. Las causas primarias engloban aquellas que afectan al crecimiento desde etapas tempranas de la vida y que implican defectos intrínsecos en el cartílago de crecimiento; entre estas se incluyen, displasias óseas y síndromes genéticos. El retraso del crecimiento secundario engloba una serie de cuadros clínicos, generalmente crónicos, que alteran el medio en el cual debe desarrollarse el cartílago de crecimiento. Entre el grupo de causas secundarias encontramos desde desnutrición y diversas enfermedades sistémicas hasta afectación de la esfera psicosocial como depresión, anorexia entre otros^{1,5}.

Una serie de trastornos endocrinos llevarán a una alteración secundaria del crecimiento. El eje hormona del crecimiento / factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (GH/IGF I) es esencial para el

crecimiento normal, por su efecto directo en el desarrollo del cartilago de crecimiento. Existen una serie de anomalías de este eje que se expresan como un continuum desde deficiencia total de GH hasta resistencia periférica a la hormona por defectos en el receptor^{12,13}. Generalmente estos pacientes presentan un enlentecimiento en la velocidad de crecimiento posterior a los 6 meses de vida, cuando la GH comienza a comandar el crecimiento^{5,12}. El hipotiroidismo también es una causa de talla baja ya que las hormonas tiroideas incrementan la síntesis y secreción de GH, estimulan la diferenciación de los condrocitos en el cartilago de crecimiento y la síntesis de factores de crecimiento locales¹⁴. La pubertad precoz lleva a un incremento temprano en las hormonas sexuales con aceleración de la maduración ósea y la consecuencia de un cierre temprano de las epífisis que impide que el paciente alcance su potencial genético para la talla¹⁵. Asimismo, patologías como síndrome de Cushing y diabetes mellitus en mal control pueden ser responsables de esta condición.

Por último, se encuentra un grupo de pacientes en los cuales la etiología no puede ser determinada y que actualmente se conoce como talla baja idiopática (TBI). Con esta denominación se agrupan una serie de entidades clínicas que tienen en común un retraso crónico del crecimiento con talla inferior a -2 DE, compromiso de la velocidad de crecimiento y retraso de la maduración esquelética, con preservación de la armonía entre los segmentos corporales. Es un diagnóstico de exclusión que exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento. Se deben descartar desórdenes como deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, síndrome de Turner, enfermedades crónicas, entre otros. Cuando uno o varios miembros de la familia (padres, tíos, abuelos, hermanos, primos) presentan también talla baja, se habla de TBI con componente familiar y cuando esto no ocurre, de TBI sin componente familiar¹⁶.

Es importante mencionar las variantes fisiológicas del crecimiento conocidas como talla baja

familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)¹⁷. En el primer caso se refiere a niños con antecedentes familiares de talla baja, disminuyendo su velocidad de crecimiento en los 3 primeros años de vida para ubicarse en el canal correspondiente a su potencial genético, manteniéndose durante toda la infancia en un percentil bajo pero con una velocidad de talla normal y una maduración esquelética adecuada¹⁷. En el RCCD existe una historia familiar de retraso en el inicio de la pubertad y en la edad a la cual se alcanzó la talla adulta. Estos pacientes inician la pubertad luego de los 12 años en las niñas y de los 13 años en el varón con una maduración ósea moderadamente retrasada, sin embargo, una vez que se inicia la pubertad tanto la maduración ósea como la velocidad de talla se incrementan alcanzando el paciente una talla final acorde a su potencial genético^{5,18}.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El proceso de diagnóstico de un paciente con talla baja se realiza a través de una anamnesis exhaustiva, examen físico, pruebas de laboratorio y estudios radiológicos. Si no se encuentran indicios de cualquier etiología conocida para talla baja, es posible hacer el diagnóstico (de exclusión) de talla baja idiopática¹⁸.

Anamnesis

Se debe iniciar el interrogatorio con aspectos relacionados al período perinatal incluyendo complicaciones durante el embarazo (infecciones, intoxicación por drogas, preeclampsia, entre otros) edad gestacional al momento del parto, peso y talla al nacer, complicaciones neonatales (asfixia, ictericia). Una historia de retardo del crecimiento es de suma importancia ya que hasta 15% de los niños pequeños para la edad gestacional no alcanzan el catch up para su talla^{17,19}. También se deben recolectar los datos del desarrollo psicomotor (en especial de los primeros años de vida), alimentación, antecedentes patológicos y quirúrgicos de importancia, uso crónico de fármacos que pudieran alterar el crecimiento (esteroides, metilfenidato, entre otros).

Tabla I. Causas de Talla Baja según La Sociedad Europea para Endocrinología Pediátrica (ESPE).**A. Trastornos primarios del crecimiento****A1. Síndromes clínicamente definidos**

Síndrome de Turner
 Síndrome de Cornelia de Lange
 Síndrome DiGeorge
 Síndrome de Down
 Síndrome de Noonan
 Síndrome de Labhart Prader-Willi
 Síndrome de Silver-Russell
 Enfermedad de Von Recklinghausen

A2. Pequeño para la edad gestacional con falla en la recuperación del crecimiento

Resistencia o deficiencia de IGF-I
 Causa conocida (Ej: Inf. prenatal, alcohol, tabaco)
 Idiopática

B. Trastornos Secundarios del crecimiento**B1. Malnutrición****B2. Enfermedades Crónicas**

Enfermedades cardíacas
 Enfermedades pulmonares (Fibrosis quística)
 Enfermedades hepáticas
 Enfermedades gastrointestinales (Enf. de Crohn, síndrome de mala absorción)
 Síndrome del intestino corto
 Enfermedades renales (síndrome de Fanconi, acidosis renal, anemia crónica)

B3. Deficiencia de GH (Def Secundaria de IGF-I)

Idiopática
 Genético (HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, GHRHR, GH)
 Asociado con síndromes o malformaciones cerebrales o faciales (displasia septo-óptica, síndrome de la silla turca vacía)
 Asociado con infecciones prenatales (rubeola)
 Adquirida (Craneofaringioma, Tu hipofisarios, Germinoma, Hamartoma)
 Traumatismo craneal
 Infecciones del SNC
 Enfermedades granulomatosas (Ej: Histiocitosis)

B4. Otros trastornos del eje GH-IGF (Deficiencia o resistencia primaria de IGF-I)

GH bioinactiva
 Anomalías del receptor de GH (síndrome de insensibilidad a la hormona, síndrome de Laron)
 Anomalías de la transducción de señales de GH (defecto de STAT5B)
 Deficiencia de ALS (subunidad ácido-lábil)
 Deficiencia de IGF-I
 Resistencia a IGF (defectos de IGF1R, defectos post-receptores)

A3. Displasia esquelética

Acondroplasia
 Hipocondroplasia
 Dicondrosteosis (Leri-Weill y otros defectos en el gen SHOX)
 Osteogénesis imperfecta (I y IV)
 Mucopolisacaridosis (IH, IS, II, VII)
 Mucopolipidosis (II y III)
 A4. Displasia con defecto en la mineralización

B5. Otros trastornos endocrinos

Síndrome de Cushing
 Hipotiroidismo
 Leprechaunismo
 Diabetes Mellitus (mal controlada)
 Talla baja final por maduración ósea temprana (Ej: pubertad precoz, hipertiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, estrógenos exógenos)

B6. Trastornos metabólicos

Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo
 Trastornos del metabolismo de los carbohidratos
 Trastornos del metabolismo de los lípidos
 Trastornos del metabolismo de las proteínas

B7. Psicosocial

Deprivación emocional
 Anorexia nerviosa
 Depresión

B8. Iatrogénica

Terapia con glucocorticoides sistémicos
 Terapia local con glucocorticoides (inhalación, intestinal, otros)
 Otros Medicamentos
 Tratamiento de cáncer infantil
 Irradiación corporal total
 Quimioterapia
 Otras causas iatrogénicas específicas

C. Talla Baja Idiopática**C1. Talla Baja Idiopática con componente Familiar****C2. Talla Baja Idiopática sin componente Familiar**

Adaptado de referencia 11.

Se debe indagar sobre síntomas o signos sugerentes de enfermedades crónicas o sistémicas que condicionen una disminución en la velocidad de talla. Los antecedentes familiares son de vital importancia en el análisis de los trastornos del crecimiento. Presencia de consanguinidad en

los padres y afecciones genéticas en el linaje familiar incrementan la probabilidad de trastornos genéticos homocigotos. Se debe obtener la talla de los padres (preferiblemente medida más que reportada), para la determinación de la talla blanco familiar.

Es importante determinar el patrón de desarrollo sexual de los padres para medir la probabilidad RCCD^{19,20}.

En la tabla II se resumen los principales elementos que deben ser investigados al momento del interrogatorio y su interpretación adecuada.

Tabla II. Anamnesis del Paciente con Talla Baja.

<i>Edad gestacional, longitud al nacer, peso, circunferencia cefálica</i>	Comparar con estándares de crecimiento intrauterino (Pequeño o adecuado para la edad gestacional, Proporcionado o desproporcionado).
<i>Embarazo (retraso del crecimiento intrauterino, medicamentos, infecciones) Parto (podálico, asfixia, ictericia)</i>	Retraso del crecimiento intrauterino, puede llevar a un peso proporcionado en el nacimiento. El 15% de los pequeños para la edad gestacional no alcanzan la altura esperada. Intoxicaciones e infecciones intrauterinas pueden conducir a un bajo crecimiento fetal. Disfunción pituitaria se asocia con parto podálico e ictericia prolongada.
<i>Datos previo de crecimiento</i>	Una curva de crecimiento es esencial para una buena evaluación de un trastorno del crecimiento.
<i>Edad de inicio de la pubertad (Hembras: desarrollo mamario; Varones: vello púbico, volumen testicular)</i>	Pubertad temprana, normal o tardía.
<i>Enfermedades e intervenciones quirúrgicas previas, Medicación (Ej: Esteroides Inhalados)</i>	Orgánica o causa iatrogénica.
<i>Historia clínica por órganos y sistemas cardiovascular, gastrointestinal (dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, constipación) pulmonar, renal, endocrino (fatiga), SNC (cefalea, alteraciones visuales)</i>	Enfermedad celíaca Síndrome de malabsorción Tumor cerebral Anemia Trastorno renal
<i>Nutricional</i>	Un mal patrón de alimentación puede conllevar a retraso del crecimiento. En niños pequeños: Investigar deprivación emocional y en adolescentes anorexia nerviosa.
<i>País de origen y etnicidad</i>	Para uso de tabla de referencia según la localidad.
<i>Consanguinidad</i>	Aumenta la probabilidad de trastorno genético homocigótico.
<i>Evaluación global de los padres (talla, edad de pubertad madre y padre)</i>	Cálculo del potencial genético, la existencia de rasgos dismórficos (cara y manos), proporción corporal, historia de retraso puberal.
<i>Antecedentes familiares (enfermedades autoinmunes y tiroideas, trastornos del crecimiento, óseos o endocrinos)</i>	Por la probabilidad de causa genética.
<i>Retardo intelectual</i>	Asociado con síndromes, trastornos cromosómicos y metabólicos.
<i>Entorno social, funcionamiento psicosocial, rendimiento escolar (grado, comportamiento social, actividad física), contactos sociales, desarrollo de la personalidad (autonomía), vitalidad (estado de ánimo, sueño)</i>	Negligencia, carencia afectiva, desnutrición, depresión, anorexia nerviosa, alteración de la capacidad de reacción y apoyo de los padres puede estar implicado en talla baja.

Adaptado de referencia 18.

Examen Físico

Aunado a las determinaciones ya mencionadas de la talla y su respectiva relación con los patrones de referencia poblacionales y el potencial genético heredado, deben ser realizadas otras mediciones para orientar la etiología de esta condición. Se deben determinar los segmentos corporales (superior, inferior y la relación entre ambos), envergadura, peso para la edad, índice de masa corporal (IMC) en mayores de 2 años y circunferencia cefálica en menores de 4 años, longitud del antebrazo. Proporciones corporales anormales son sugestivas de displasias óseas y un antebrazo corto es un marcador importante de haploinsuficiencia del gen SHOX. Asimismo, una escasa ganancia de peso puede sugerir una alteración nutricional o una enfermedad crónica^{17,21}. Se debe realizar un examen cuidadoso del macizo facial en búsqueda de dismorfias que se asocien con síndromes genéticos específicos y defectos en la línea media que pueden relacionarse con déficit de GH. En el cuello se deben buscar características que sugieran condiciones genéticas (síndrome de Turner, entre otros) y presencia de bocio compatible con hipotiroidismo. La valoración de la maduración sexual se debe realizar por medio de los estadios de Tanner^{1,19}. Ver tabla III.

Estudios de Imágenes

Los estudios de imágenes incluirán la radiografía de mano y muñeca izquierda para el cálculo de la edad ósea en todo paciente con talla baja, y además, radiografías de cráneo, columna, tórax, pelvis, entre otras, en aquellos pacientes con talla baja disarmónica. La resonancia y tomografía cerebral de preferencia contrastadas se realizan ante la sospecha de lesiones en sistema nervioso central en especial aquellas que afectan la hipófisis anterior o el tallo pituitario²².

La maduración esquelética es primordial en la evaluación de los trastornos del crecimiento ya que es un buen reflejo de la edad fisiológica del niño y permite la predicción de talla adulta. Esta se obtiene mediante la comparación de los centros de osificación epifisarios con los estándares para cada edad en individuos normales. Existen

varios métodos para su determinación encontrándose entre los más utilizados aquellos que comparan la radiografía de la mano izquierda con los estándares por edad y sexo para una población específica. En caso de niños menores de 2 años se toma como parámetro la edad ósea radiológica de rodilla y pie. Es ideal que sea evaluada por un médico con experiencia ya que presenta una amplia variabilidad interobservador^{5,20}.

La edad ósea debe estar acorde con la edad cronológica entre 6 y 12 meses o no mayor de 2 DE. La no concordancia entre estos parámetros puede orientar al clínico al grupo de patologías que con mayor probabilidad estén ocasionando este desorden. La edad ósea se encuentra retrasada en trastornos del crecimiento secundarios y en muchos casos de talla baja idiopática, por el contrario, en aquellas causas primarias de talla baja, la edad ósea pudiera no verse alterada o presentar solo un ligero retraso. La ausencia de retraso en la edad ósea excluye a la deficiencia de GH¹⁸.

Laboratorio

No existe consenso en cuanto a los estudios de laboratorio que deben ser realizados en pacientes con talla baja. De manera ideal, la elección de un estudio de laboratorio debe depender de factores como la prevalencia de la enfermedad, la frecuencia de la asociación de determinada patología con la alteración del crecimiento, la sensibilidad y especificidad de la prueba, entre otros; ante la carencia de dicha información, la selección de las pruebas de cribado se basan en la opinión de expertos¹⁸.

Se solicitarán en primer lugar análisis de rutina con el fin de identificar las causas comunes que conlleven a un déficit en el crecimiento y en caso de sospecha de determinada patología se orientarán los estudios complementarios para la misma (Ver tabla IV). La hematología completa permitirá valorar la presencia de anemia crónica o procesos infecciosos que pueden presentarse con retraso en el crecimiento, siendo en oportunidades la talla baja la primera manifestación de estas alteraciones (en especial en casos de Talasemia)^{23,24}. La velocidad de sedimentación globu

lar (VSG) incrementada también es un importante parámetro en la detección de enfermedades inflamatorias como la ileítis regional, o neoplásicas como la leucemia^{5,18}.

El perfil bioquímico permitirá la valoración de la función renal y hepática, y del metabolismo fosfo-cálcico, proteico e hidrocarbonado. Aunque niños con enfermedad hepática crónica presentan retraso en el crecimiento, es improbable que el retraso del crecimiento se presente como el único signo de un desorden hepático, por lo que la medición de AST y ALT constituyen una prueba de muy baja sensibilidad y actualmente no está recomendada en pacientes con talla baja^{18,25}. En el caso de enfermedad renal y trastornos del metabolismo fosfo-cálcico, existe consenso en que la talla baja y el retardo del crecimiento están presentes aún en ausencia de otros síntomas, por lo que están recomendadas las pruebas de cribado para dichas patologías²⁶.

La medición de un pH y gases venosos postprandiales está indicada, ya que estudios en pacientes con acidosis tubular renal distal evidencian que la talla baja y el retraso en el crecimiento constituyen el síntoma principal y de aparición temprana en esta patología. La acidosis tubular renal es infrecuente en niños mayores de 3 años^{27,28}. En presencia de signos de desnutrición, debe realizarse un coproanálisis (incluyendo sangre oculta en heces), ferritina sérica y albúmina¹⁸. En alrededor del 2-8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales, la enfermedad celíaca puede ser la causa subyacente, incrementando el porcentaje a medida que otras causas son descartadas. Por tanto la determinación de IgA total, anti-endomisio y anti-glutaminasa tisular está indicada; si alguno de estos estudios es positivo se deberá realizar biopsia para confirmar el diagnóstico^{1,29}.

El estudio hormonal básico de un paciente con talla baja requiere la evaluación del eje tiroideo y somatotropo. Aunque no existe data de revisiones sistemáticas que examinen la prevalencia de talla baja en pacientes con hipotiroidismo, la experiencia clínica y la alta frecuencia de hipotiroidismo avalan la inclusión de esta prueba en el cribado diagnóstico inicial. Se debe medir T4L y

TSH, y en caso de estar alterados se recomienda la medición de anticuerpos antitiroideos para pesquisa de tiroiditis autoinmune^{1,5}. La medición del eje GH/IGF-I se inicia con la determinación de las concentraciones séricas de IGF-I las cuales deben valorarse dentro del rango propio para la edad. Concentraciones bajas de IGF-I pueden sugerir una deficiencia en la secreción de GH¹⁹. La IGFBP-3 es otro parámetro que evalúa la actividad del eje GH/IGF-I; es una proteína dependiente de la secreción y acción de GH. Aunque IGFBP-3 se considera menos útil que el IGF-I, puede tener una ventaja en los niños muy pequeños (menores de 3 años), ya que hay menos solapamiento en este parámetro entre niños normales y aquellos con deficiencia de GH que el evidenciado para las concentraciones de IGF-I^{30,31}.

Se recomienda la realización de las pruebas de estimulación para GH en aquellos pacientes que presenten talla baja, velocidad del crecimiento por debajo del percentil 25, edad ósea retrasada y concentraciones séricas de IGF-I bajas, luego que otras causas de retraso en el crecimiento han sido descartadas^{19,20}.

La determinación de las concentraciones de GH luego de la estimulación con diversos agentes constituye el método para la detección de deficiencia GH (Ver tabla V)³². En cuanto a la interpretación de los resultados, se ha establecido a manera de consenso que el pico de respuesta mínimo que debe obtenerse es de 10 ng/mL para considerar que la respuesta es normal; una concentración menor de 5ng/mL sugiere el diagnóstico de déficit de GH y entre 5 a 10 ng/dL de déficit parcial de GH^{2,17}. Para hacer el diagnóstico se necesitan dos pruebas con estímulos diferentes con respuesta deficiente.

En niñas con talla baja que presenten un protocolo de cribado inicial sin anomalía, debe llevarse a cabo un análisis cromosómico para el descarte de Síndrome de Turner. Asimismo, se recomienda el análisis molecular del gen SHOX, donde se tenga disponibilidad, en aquellos pacientes con hallazgos clínicos compatibles de haploinsuficiencia de este gen¹⁹. En la figura 2 se presenta un algoritmo en el que se resume el enfoque diagnóstico del paciente con talla baja.

Tabla III. Hallazgos al examen físico del Paciente con Talla Baja.

Evaluación	Interpretación
<i>Talla, peso, circunferencia cefálica, talla sentado (o segmento inferior del cuerpo), brazada, medida del antebrazo, peso para talla, IMC, circunferencia cefálica comparada con gráficos de referencia.</i>	Cociente segmento superior/inferior bajo es sugestivo de displasia esquelética. Una brazada corta y un antebrazo corto son sugestivos de defecto en SHOX
<i>Bajo peso</i>	Trastornos intestinales, hipocortisolismo, Trastornos metabólicos, Pequeño para la edad gestacional
<i>Sobrepeso, obesidad (niños con obesidad nutricional suelen ser relativamente altos para su edad cronológica)</i>	Hipotiroidismo, síndrome de Cushing, deficiencia de GH, pseudo-hipoparatiroidismo
<i>Características dismórficas</i>	Trastornos primarios del crecimiento (síndromes)
<i>Frente prominente, hipoplasia línea media facial</i>	Deficiencia o resistencia a GH, deficiencia de IGF-I
<i>Cara de luna, facies pletórica</i>	Síndrome de Cushing
<i>Inspección de las amígdalas</i>	Descartar hipertrofia de amígdalas
<i>Tamaño de la tiroides</i>	Aumentada o disminuida en Tiroiditis de Hashimoto
<i>Pulso lento, reflejo Aquileo con fase de relajación lenta</i>	Hipotiroidismo
<i>Hipertensión</i>	Enfermedad renal, síndrome de Cushing
<i>Tejido adiposo abdominal abundante</i>	Deficiencia de GH
<i>Distensión abdominal</i>	Enfermedad celíaca
<i>Hepatomegalia, esplenomegalia</i>	Alteración hepática o metabólica
<i>Estadio puberal</i>	Pubertad precoz, normal o tardía
<i>Micropene</i>	Hipogonadismo, hipopituitarismo
<i>Criptorquidia</i>	Hipogonadismo
<i>Virilización</i>	Síndrome de Cushing
<i>Hipotonia muscular</i>	Alteraciones musculares
<i>Fondo de ojo, agudeza visual, campimetría</i>	Patología del SNC
<i>Signos de abuso o abandono</i>	Deprivación emocional

Adaptado de Referencia 1.

Tabla IV. Pruebas de laboratorio iniciales para el estudio del Paciente con Talla Baja.

Laboratorios	Aplicación
<i>Hb, Htc, cuenta y fórmula de leucocitos, índices de eritrocitos, VSG, ferritina</i>	Anemia, infecciones
<i>Creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albúmina</i>	Enfermedades renales, alteraciones calcio/fósforo, malabsorción
<i>Equilibrio ácido/base</i>	Acidosis tubular renal
<i>IgA anti-endomisio, IgA anti-transglutaminasa tisular, IgA total</i>	Enfermedad celíaca
<i>TSH, T4 Libre</i>	Hipotiroidismo
<i>IGF-I</i>	Deficiencia o resistencia de la GH
<i>Cariotipo (en niñas)</i>	Síndrome de Turner
<i>Orina: pH, glucosa, proteínas, sangre, sedimento</i>	Enfermedades renales

Adaptado de Referencia 1.

Tabla V. Pruebas farmacológicas para la estimulación de la secreción de hormona del crecimiento.

Fármacos	Dosis	Tomadas de Muestras (Minutos)	Respuesta Máxima (Minutos)	Efectos Adversos
<i>Insulina</i>	0,05-0,1 U/Kg. IV	0, 15, 30, 45, 60	30-45. Glucemia debe disminuir 50% del Basal	Hipoglucemia Acentuada
<i>Clonidina</i>	100mcg/m2SC. VO	0, 60, 90	60-90	Somnolencia Hipotensión
<i>L-DOPA</i>	125mg: <15Kg 250mg: 15-30Kg 500mg: >30Kg. VO	0, 30, 60, 90, 120	30-60	Náuseas Vómitos Cefalea
<i>Glucagón</i>	0,03mg/Kg. SC (Niños < 4 años)	0, 60, 120, 180, 240	120-180	Vómitos Fatiga Hipoglucemia
<i>Arginina</i>	0,5gr/Kg. IV en 20min	0, 30, 60, 90, 120	45-60	Hipoglucemia Tardía
<i>GHRH</i>	1mcg/Kg. IV	0, 15, 30, 45, 60	30-60	Eritema Sabor Metálico
<i>Propranolol y Ejercicio</i>	0,75mg/kg VO. Máx. 40 mg	0, 60, 90, 120. Ejercicio por 20 min y nueva muestra	90, 120, 140	Mareos. Debilidad

Adaptado de Referencia 32.

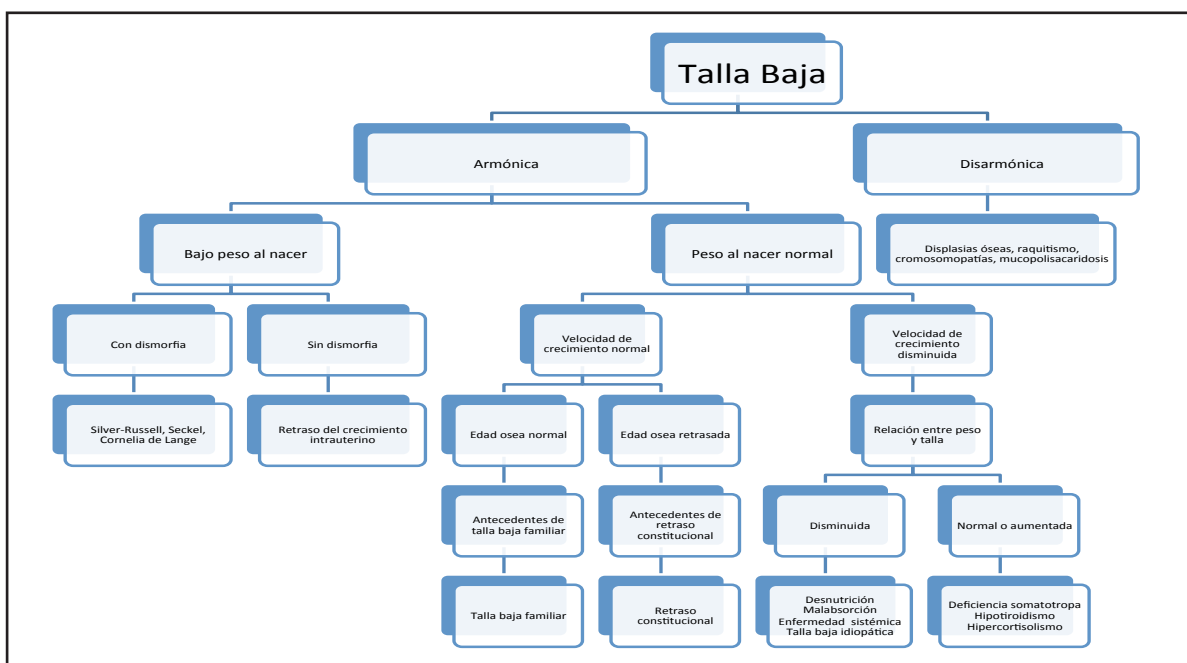


Fig. 2 Algoritmo diagnóstico del Paciente con Talla Baja. Adaptada de referencia 5

CONCLUSIONES

La talla baja es un trastorno frecuente en pediatría, sin embargo, son escasos análisis que incluyan sensibilidad y especificidad de las pocas guías clínicas para el diagnóstico de esta condición. Por lo antes expuesto, la mayoría de las recomendaciones se basan en consideraciones teóricas y experiencia clínica más que en estudios que valoren el costo beneficio de los elementos diagnósticos recomendados, no obstante, esta guía constituye una buena herramienta para el abordaje inicial en el paciente con tan compleja alteración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009; 72:206–217.
- Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1:236-54.
- Grote FK, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Dekker FW, Verkerk PH, Wit JM. Growth monitoring and diagnostic work-up of short stature: an international inventorization. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1031–1038.
- Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM, van Dommelen P, van Buuren S, Dekker FW, Ketel AG, Moll HA, Wit JM. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; an evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr* 2008; 8:21.
- Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 4.^a ed. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid, 2009; 152-174.
- Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand* 1989; 350:70–94.
- Proyecto Venezuela. Estado Carabobo. Tomo II. Caracas Alpha: 1981; 17-232.
- Lopez Blanco M, Izaguirre Espinoza I, Macías Tomei C. Estudio longitudinal del área metropolitana de Caracas. *Arch Venez Puer Ped* 1986; 49:156-171.
- Lopez Blanco M, Landaeta Jiménez M. *Manual de crecimiento y desarrollo*. Fundacredesa. Caracas 1991; 1-8.
- Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, van Buuren S. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child* 2008; 93:212–217.
- Wit JM. ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses. Basel [u.a.]: Karger; 2007, 1-9.
- Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:721–728.
- Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:515–525.
- Tarim Ö. Thyroid Hormones and Growth in Health and Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3:51–55.
- Carel J-C, Léger J. Clinical Practice. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008; 358:2366–2377.
- Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelie R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatría* 2011;75:204.e1-e11.
- Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med* 2013; 368:1220–1228.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm Igf Res* 2008; 18:89–110.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4210–4217.
- Lopera Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, Balthazar-González V, Alfaro-Velásquez JM. Estudio del paciente con talla baja. *Med&Lab* 2009; 15:511-531.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44:306–313.
- Chaudhary V, Bano S. Imaging in short stature. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16:692–697.
- Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, Odonkor W. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(4):601–606.

24. Stephensen CB. Burden of infection on growth failure. *J Nutr* 1999; 129:534S–538S.
25. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:203–208.
26. Warady BA. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:S85–89.
27. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis. *Indian Pediatr* 2005;42:321–328.
28. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992; 121:233–241.
29. Van Rijn JCW, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004; 89:882–883.
30. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res* 2005; 63:15–21.
31. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6028–6034.
32. Lanes R, Palacios A. Consenso Venezolano Sobre el Uso de la Hormona de Crecimiento. Pfizer Venezuela. Caracas 2006, 19-33.

CASO CLÍNICO

CALCINOSIS TUMORAL: UNA RARA ENTIDAD EN HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO.

Miguel Vassallo¹, Igor Bello², Héctor Cantele³.

¹ Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica B. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela,

² Departamento Clínico Integral del Norte, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, ³ Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica D. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):180 -183

RESUMEN

Objetivo: La calcinosis tumoral es un desorden infrecuente caracterizado por el desarrollo de masas calcificadas en los tejidos periarticulares de las articulaciones. Se presenta caso representativo.

Caso Clínico: Se presenta el caso de una paciente femenina de 34 años con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo terciario quien presentó un tumor de 40 x 20 cm aproximadamente en la cadera derecha y 10 x 10 cm en la cadera izquierda, ambos sólidos, pétreos, no móviles y poco dolorosos, de 1 año de evolución. Bioquímica sanguínea reveló hiperfosfatemia, hipercalcemia y PTH 1125 pg/mL. En radiografías se apreció calcificación prominente en ambas caderas principalmente la derecha. El tratamiento ofrecido fue paratiroidectomía con autoimplante.

Conclusión: La calcinosis tumoral es un síndrome de calcificación ectópica infrecuente y puede ser una rara complicación del hiperparatiroidismo terciario y de la enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Calcinosis tumoral, hiperparatiroidismo terciario, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Objective: The tumoral calcinosis is an infrequent disorder characterized by the development of calcified masses within the peri-articular soft tissues of large joints. A representative case is presented.

Case presentation: We present a case of a woman patient of 34 years old with chronic renal failure and tertiary hyperparathyroidism who presented a solid tumor of 40 x 20 cm approximately in the right hip and a tumor of 10 x 10 cm in the left hip, stony, nonmovable and little painful since 1 year ago. Blood biochemistry revealed hyperphosphatemia, hypercalcemia and PTH 1125 pg/mL. In x-rays prominent calcification in both hips was appraised mainly the right. The offered treatment was parathyroidectomy with autoimplant.

Conclusion: Tumoral calcinosis is an uncommon ectopic calcification syndrome and may be a rare complication of tertiary hyperparathyroidism and chronic renal failure.

Key words: Tumoral calcinosis, tertiary hyperparathyroidism, chronic renal failure.

INTRODUCCIÓN

La calcinosis tumoral es una entidad patológica infrecuente caracterizada por masas calcificadas circunscritas en el tejido conectivo periarticular. Estas lesiones principalmente están compuestas por cristales de hidroxipatita de calcio y fosfato cálcico amorfo¹. Fue descrita inicialmente por Giard en 1898² y denominada endotelioma cálcico. El término calcinosis tumoral fue introducido por Inclan y cols. en 1943³, quien describió una

condición familiar caracterizada por niveles normales de calcio y fosfato sérico normal o elevado. También ha sido usualmente usado para describir calcificación peri articular metastásica secundaria a condiciones subsecuentes de la insuficiencia renal, hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D y síndrome de la leche y alcalinos. Estos desórdenes dependen de anormalidades de la homeostasis del calcio y del fósforo. En contraste, la calcinosis tumoral distrófica ocurre como resultado de una lesión, o de tejido tisular desvitalizado, pero en

Artículo recibido en: Julio 2013. Aceptado para publicación en: Septiembre 2013.

Dirigir correspondencia a: Igor Bello Madrid; Email: igorbello@gmail.com

presencia de bioquímica normal, por ejemplo, posterior a un trauma, infección, inflamación o neoplasia. La causa más frecuente de calcinosis tumoral es la enfermedad renal crónica, con una prevalencia de 0.5% a 1.2% en pacientes en hemodiálisis⁴. La calcinosis tumoral familiar ocurre con una incidencia significativamente mayor en pacientes con ascendencia Africana pero no tiene predominio por un sexo⁵. El diagnóstico diferencial incluye otras afecciones que condicionan calcificación ectópica, como la tendinitis cálcica, calcinosis universalis, calcinosis circunscrita, osteocondromatosis sinovial, sarcoma sinovial, miositis osificante, gota y mionecrosis calcificante. Las localizaciones más frecuentes de la calcinosis tumoral son la proximidad de la articulación de la cadera, articulaciones del codo, hombro, pie y muñeca, con predisposición por superficies de extensores¹.

En pacientes portadoras de enfermedad renal crónica, la hipocalcemia, la deficiencia de vitamina D y la retención de fosfatos estimula no solo la síntesis y secreción de PTH, sino también la proliferación e hiperplasia de las células paratiroides, que puede conducir a la hiperplasia difusa o nodular, con potencial proliferativo agresivo de los nódulos que generan el paso de un hiperparatiroidismo secundario a nódulos independientes monoclonales de proliferación autónoma irreversible cuya presentación clínica es el hiperparatiroidismo terciario. Se observa en pacientes con largo tiempo en diálisis o después de trasplante renal exitoso en quienes pese a la normalización de casi todas las funciones, las glándulas paratiroides siguen manifestando un cierto grado de autonomía⁶.

Se presenta a continuación una paciente con hiperparatiroidismo (HPT) terciario por enfermedad renal crónica quién desarrolló una calcinosis tumoral de la cadera con desenlace fatal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 34 años de edad, portadora de enfermedad renal crónica terminal por reflujo vesicoureteral en 1990, a la cual se le realizaron 2 trasplantes renales en 1996 y 1999 respectivamente, siendo rechazados ambos, en terapia de

reemplazo renal tipo hemodiálisis 4 años previo al primer trasplante, y en diálisis peritoneal 3 años posterior al último rechazo del trasplante renal (2001), quien desarrolló HPT terciario. Antecedente de nefrectomía bilateral en el año 2002 y menstruaciones irregulares.

Al examen físico se evidencian lesiones eritematosas difusas en antebrazos cerca de la articulación de la muñeca, disminución de la estatura de aproximadamente 5 cms, dedos en palillo de tambor y tumor de 40 x 20 cm aproximadamente en la cadera derecha y 10 x 10 cm en la cadera izquierda, ambos sólidos, pétreos, no móviles y poco dolorosos de 1 año de evolución (**figura 1**).



Fig. 1: 1.1) Fotografía de la paciente en bipedestación de frente, y 1.2) Proyección anteroposterior acercamiento, nótese las lesiones tumorales próximas a ambas articulaciones de la cadera. 1.3) Proyección lateral derecha y 1.4) Proyección lateral izquierda.

Los exámenes de laboratorio revelaron: PTH 1125 pg/mL, calcio sérico 11,5 mg/dL, fósforo inorgánico 6,5 mg/dL, Fosfatasa alcalina 1399 U/L, Hb 6,8 g/dL. Ultrasonido reveló aumento de volumen de paratiroides en probable relación con hiperplasia y aumento de volumen difuso de la glándula tiroides, probable tiroiditis de Hashimoto. Se realizó Sestamibi donde se aprecia hiperplasia paratiroidea de al menos 2 glándulas. La densitometría ósea reveló osteoporosis severa lumbar especialmente L2-L3, el contenido cortical del cuello del fémur fue imposible determinarlo por la presencia de deformidades en estos niveles lo cual impide una adecuada medición de la densidad mineral. En el survey óseo se apre-

ciaron signos de calcificaciones en arteria radial, cubital y humeral, erosión subperióstica en ambas manos y calcificación prominente en ambas caderas principalmente la derecha (**figura 2**).

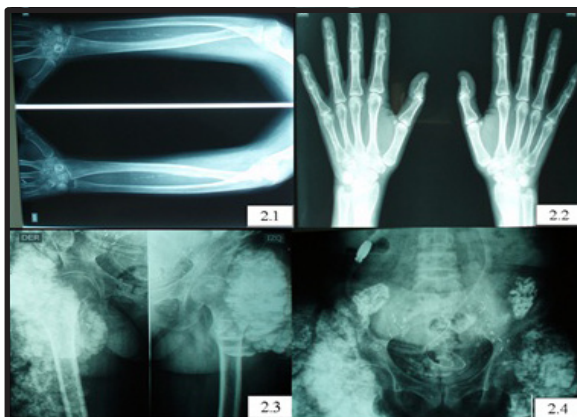


Fig. 2: Imágenes del survey óseo, 2.1) Calcificaciones en arteria radial y cubital, 2.2) Erosión subperióstica en ambas manos, 2.3 y 2.4) Masas calcificadas en partes blandas periarticulares en el aspecto lateral de ambas caderas extendiéndose a la región glútea, de bordes lobulados con leve reacción perióstica sin destrucción ósea.

El 9 de febrero de 2011 se realizó paratiroidectomía total más autoimplante de aproximadamente 50 miligramos de tejido paratiroideo en el tercio superior del recto anterior derecho del abdomen. La biopsia reveló hiperplasia de 4 glándulas con predominio de células claras.

La evolución fue satisfactoria, manifestada por aumento de la fuerza muscular de ambos miembros inferiores, mejoría importante en la marcha y en los dolores óseos, dolores moderados en ambas calcificaciones de las caderas. Presentó síndrome de hueso hambriento que se manejó al principio con terapia de restitución de calcio tanto endovenosa como oral, y luego de una semana con terapia solamente oral, resolviéndose a los 18 días del postoperatorio. Control postoperatorio PTH 70 pg/mL, calcio 8,0 mg/dL, fósforo 3,8 mg/dL y fosfatasa alcalina 900 U/L.

Un año posterior a la cirugía impresionó una disminución de la masa tumoral de la cadera de aproximadamente 25%, realizándose resonancia magnética nuclear de la cadera (**figura 3**) con fines de objetivar el volumen de la lesión y planificar una cirugía de resección del tumor, sin embargo durante el período de preparación para esta

alternativa terapéutica la paciente falleció por un infarto agudo de miocardio.

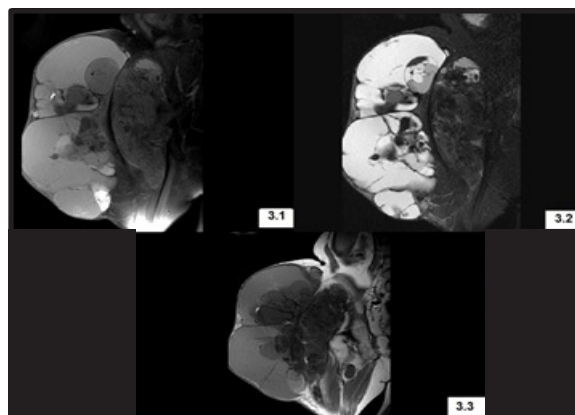


Fig. 3: Resonancia magnética nuclear de cadera, 3.1) Corte coronal secuencia potenciada en T2, 3.2) Corte coronal secuencia en STIR con sustracción de grasa, 3.3) Corte axial secuencia en T1. Masa calcífica multilobulada de bordes definidos y calcificados de intensidad heterogénea y predominio hiperintenso en secuencias T2 y STIR e hipointenso en T1 ubicada en región de la cadera derecha, guardando adecuados planos de clivaje con tejidos óseos adyacentes.

DISCUSIÓN

La calcinosis tumoral es un desorden infrecuente. Una búsqueda en la literatura médica de Medline en lenguaje inglés revela múltiples descripciones de calcinosis tumoral, y varias entidades clínicas como posibles causas de esta condición²⁻¹⁵; sin embargo, no se encontraron casos descritos de calcinosis en HPT terciario. Es descrita como un tipo familiar, que se presenta en pacientes jóvenes, generalmente saludables en la segunda o tercera década de la vida y frecuentemente afecta a varios hermanos. También se describe como una entidad espontánea o secundaria a hipervitaminosis D y otros desórdenes metabólicos, a enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo, ambas situaciones clínicas presentes en la paciente presentada. Estas condiciones típicamente asociadas a niveles elevados de calcio sérico y fósforo inorgánico.

Como fue descrita originalmente, la calcinosis tumoral puede ser una condición hereditaria o de tipo familiar. El término es rutinario y erróneamente usado para describir algunas lesiones de calcificación de tejidos blandos periarticulares. Histológicamente, estas son idénticas indepen

dientemente de la etiología¹⁰, lo cual explica por qué las calcificaciones periarticulares son a menudo llamadas calcinosis tumorales. La mayoría de los casos descritos no entran en la definición de calcinosis tumoral. Afortunadamente, el tratamiento es el mismo para todas las condiciones¹¹.

Cuando se presentan lesiones tumorales de tejidos blandos, es pertinente realizar estudios de imagen. Las radiografías típicamente revelan calcificaciones periarticulares que no comprometen intrínsecamente la articulación. En los casos donde la etiología es la enfermedad renal crónica y/o hiperparatiroidismo se puede observar calcificación de los trayectos arteriales en las extremidades, tal como la paciente presentada. Por ello sugerimos realizar survey óseo a éstos pacientes. Estudios tomográficos a menudo revelarán espacios quísticos involucrados en masas calcificadas, especialmente en las lesiones grandes, y el ultrasonido puede evidenciar acumulación de líquido en el espacio quístico². Cuando los cambios óseos son pronunciados, el diagnóstico diferencial debería incluir procesos malignos.

El tratamiento de la calcinosis tumoral depende del tamaño y la etiología. La resección quirúrgica es la forma más usual de tratamiento, pero las recurrencias son frecuentes luego de escisiones incompletas o en casos donde hay actividad osteoblástica, el progreso de las lesiones¹⁶. En los casos donde la etiología es el hiperparatiroidismo terciario, el tratamiento de ésta entidad es el primer paso en el manejo de la calcinosis, con buenas tasas de éxito¹⁷, tal como el caso presentado. La regresión de las lesiones se espera después de la corrección del hiperparatiroidismo. La terapia de depleción del fósforo en estados de hiperfosfatemia primaria ha demostrado tasas de éxito variable¹⁸. Otras terapias como el uso de esteroides y radioterapia no son recomendadas¹⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Olsen KM, Chew FS: Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. *Radiographics* 2006;26:871-885.
- Giard A: Sur la calcification hibernale. *C R Soc Biol* 1898;10:1013-1015.
- Inclan A, Leon P, Camejo MG: Tumoral calcinosis. *JAMA* 1943;121:490-495.
- Franco M, Van Elslande L, Passeron C, Verdier JF, Barrillon D, Cassuto-Viguié E, Pettelot G, Bracco J: Tumoral calcinosis in hemodialysis patients: a review of three cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:59-62.
- Harkess JW, Peters HJ: Tumoral calcinosis: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am* 1967;49:721-731.
- Bilezikian Jp, Khan AA, Potts JT, on behalf of the Third International Workshop on Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009;94:335-339.
- Jones G, Kingdon E, Sweny P, Davenport A. Tumoral calcinosis and calciphylaxis presenting in a dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2668-2670.
- Kim HS, Suh JS, Kim YH, Park SH. Tumoral calcinosis of the hand: three unusual cases with painful swelling of the small joints. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:548-551.
- Murai S, Matsui M, Nakamura A. Tumoral calcinosis in both index fingers: a case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001;35:433-435.
- Olsen KM, Chew FS. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternatives. *Radiographics* 2006;26:871-885.
- Polykandriotis EP, Beutel FK, Horch RE, Grunert J. A case of familial tumoral calcinosis in a neonate and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004;124:563-567.
- Savaci N, Avunduk MC, Tosun Z, Hosnuter M. Hyperphosphatemic tumoral calcinosis. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:162-165.
- Tadjalli HE, Kessler FB, Abrams J. Tumoral calcinosis of the triangular fibrocartilage complex: a case report. *J Hand Surg* 1997;22A:350-353.
- Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Tumoral calcinosis. Controversies in the etiology and alternatives in the treatment. *Arch Surg* 1993;128:737-744.
- Tong MKH, Siu YP. Tumoral calcinosis in end stage renal disease. *Postgrad Med J* 2004;80:601.
- Harkess JW, Peters HJ. Tumoral calcinosis: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am* 1967; 49:721-731.
- McGregor D, Burn, J, Lynn K, Robson R. Rapid resolution of tumoral calcinosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1999;51:54-58.
- Kirk TS, Simon MA. Tumoral calcinosis: report of a case with successful medical management. *J Bone Joint Surg Am* 1981, 63:1167-1169.
- Thomson JE, Tanner FH: Tumoral calcinosis. *J Bone Joint Surg Am* 1949, 31:132-135.

QUISTE TIROGLOSO CON GRANULOMA DE COLESTEROL EN UNA ESCOLAR SIMULANDO CARCINOMA DE TIROIDES.

Maryori García^{1,2}, Enrique Marquina², Carmen Fuenmayor¹, María Fernanda Marquina², Eduardo Marquina³, Carlos Marquina³, Anna García¹, Astrid Cantor¹.

¹Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. ²Unidad de Cirugía Pediátrica e Imagenología, Hospital Clínico de Mérida. ³Consulta de Pediatría, Ambulatorio Urbano de Ejido, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):184-187

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una escolar con quiste tirogloso y granuloma de colesterol, hallazgo inusual que simuló clínica e imagenológicamente un carcinoma de tiroides. Esta asociación es infrecuente y hay pocos casos reportados.

Caso clínico: Escolar femenina de 11 años, quién consultó por presentar disfagia y tumoración en región anterolateral izquierda del cuello, de 3x3 cm, de consistencia dura, dolorosa a la palpación, sin signos de flogosis. Ultrasonido de cuello evidenció conducto tirogloso permeable en la línea media con presencia de nódulo hipoeoico, de bordes bien definidos, sin calcificaciones que medía 1,8 x 0,9 cm. Se extirpó la tumoración que medía 3x2, 5x0, 8cm. y se observó cavidad quística de 0,8 cm. de diámetro mayor que contenía material de aspecto gelatinoso. Por debajo de éste, se observó nódulo bien circunscrito de 1,5 cm. de diámetro mayor, constituido por tejido firme de color blanco-amarillento. El estudio histopatológico reveló un quiste revestido por epitelio cilíndrico y respuesta inflamatoria linfohistiocitaria, con células gigantes tipo “cuerpo extraño” alrededor de hendiduras; que correspondían a depósito de colesterol.

Conclusión: Se presenta este caso por su rareza y porque puede confundirse clínica e imagenológicamente con una neoplasia maligna. Asimismo, pudiera corresponder al primer caso reportado en nuestro país.

Palabras clave: Quiste tirogloso, granuloma, colesterol.

ABSTRACT

Objective: We report the case of a 11 year- old girl with thyroglossal cyst and cholesterol granuloma, an unusual finding that clinically simulates thyroid carcinoma. This association is unusual and there are few reported cases worldwide.

Case report: An 11-year-old girl consulted for dysphagia and a 3 x 3 cm hard mass. The mass was painful on palpation and was located in the anterolateral neck left. It was phlogosis-free. A neck ultrasound showed a 1.8 x 0.9 cm permeable midline thyroglossal conduct with a hypoechoic nodule with well-defined edges but without calcifications. A 3 x 2,5 x 0, 8cm tumor was removed. A 0.8 cm cystic cavity that contained gelatinous material was observed. Below that cavity, a well-circumscribed nodule was observed. It measured 1.5 cm and was made up of firm yellowish tissue. The histopathology examination revealed a cyst lined with columnar epithelium and inflammatory linfohistiocitic response with foreign body type giant cells around cracks that corresponded to a cholesterol deposit.

Conclusion: We present this case because it is very unusual and because it can be clinically and radiologically mistaken for a malignant tumor. It could be the first case ever reported in Venezuela.

Key words: Thyroglossal cyst, granuloma, cholesterol.

INTRODUCCIÓN

Durante la séptima semana del desarrollo fetal, el conducto tirogloso desciende desde la base de la lengua hasta la región cervical anterior para conformar la glándula tiroides. Las anomalías

resultantes de la persistencia de este conducto pueden devenir en la formación de un trayecto fistuloso, conectado ya sea con el foramen cecum en la base lingual o con la piel a nivel del hueco supra esternal o bien una estructura tubular

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

Dirigir correspondencia a: Maryori García Ruiz; Email: garciarui@ula.ve

cerrada. Esta estructura puede acompañarse de una dilatación quística, probablemente como resultado de la secreción de las células que lo revisten internamente. Tal anomalía se denomina quiste del conducto tirogloso (QT)¹.

Se presenta clínicamente como una masa indolora, móvil, en la línea media del cuello, usualmente en la vecindad del hueso hioides. Aunque menos frecuente, pueden presentarse signos y síntomas secundarios a una infección o fistulizarse²⁻³.

El granuloma de colesterol representa una reacción inflamatoria granulomatosa a cristales de colesterol en los tejidos precipitados. Es comúnmente encontrado en el oído medio, antro mastoideo y placas de ateroma de las arterias^{4,5}. También se ha reportado en los senos paranasales, riñones, testículos, glándula parótida, hígado y bazo^{1,5}. La asociación del QT con el granuloma de colesterol es rara. En el 2009, Shvili y cols. reporta cuatro casos en un periodo de 16 años y contabiliza un caso más, el último, en 1996¹. Un caso previo había sido reportado por Aviel y cols. en 1983⁵. Por tanto, serían seis casos publicados hasta la actualidad.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de QT asociado a granuloma de colesterol, en una escolar femenina, que imagenológicamente se manifestó como un nódulo sólido. La importancia de este hallazgo radica en que puede confundirse con una neoplasia. Este sería el primer caso reportado en nuestro país.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Escolar femenina de 11 años de edad, quien consultó por presentar dolor para la deglución y aumento de volumen de la región anterior del cuello. La evaluación clínica demostró la presencia de tumoración en región anterolateral izquierda del cuello, de 3x3 cm., de consistencia dura, dolorosa a la palpación, sin signos de flogosis. El resto del examen físico era normal.

Se realiza ultrasonido de cuello (Fig.1) evidenciándose en la línea media, conducto tirogloso permeable, con presencia de nódulo

hipoecoico y aproximadamente a la altura del hioides, de bordes bien definidos, sin calcificaciones, con escasa vascularidad al Doppler. Medía 1,8 x 0,9 x 1,6 cm. La glándula tiroides era de configuración normal y no se observaron ganglios aumentados de tamaño. Se extirpó quirúrgicamente tumoración que medía 3 x 2,5 x 0,8 cm. y se observó cavidad quística de 0,8 cm. de diámetro mayor que contenía material de aspecto gelatinoso.

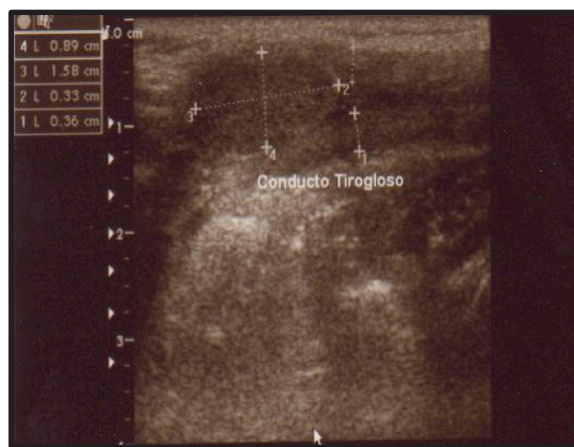


Fig. 1 Imágen ultrasonográfica del conducto tirogloso.

Por debajo de ésta, se observó nódulo bien circunscrito de 1,5 cm. de diámetro mayor, constituido por tejido firme de color banco-amarillento (Fig. 2). El estudio histopatológico reveló un quiste revestido por epitelio cilíndrico asociado a un proceso inflamatorio caracterizado por infiltrado linfocitario, con células gigantes tipo “cuerpo extraño”, alrededor de hendiduras que correspondían a depósito de colesterol (Fig. 3). La paciente evolucionó satisfactoriamente después de la cirugía.



Fig. 2 Aspecto macroscópico de la pieza operatoria.

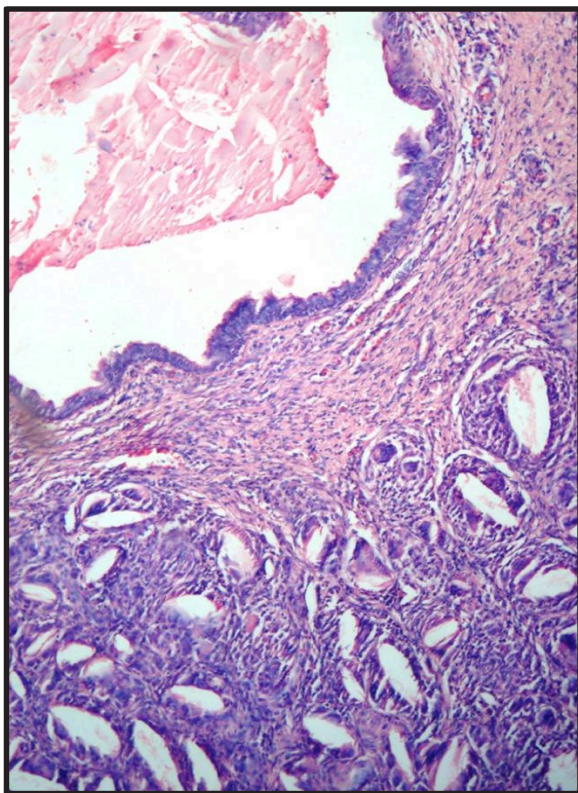


Fig. 3 Hallazgos histopatológicos: Se observa quiste revestido por epitelio respiratorio y por debajo se evidencia el granuloma de colesterol.

DISCUSIÓN

El QT es una anomalía congénita causada por la retención de remanentes epiteliales durante el descenso de la glándula tiroides desde el foramen ciego hasta el piso de la faringe a la porción anterior del cuello durante el desarrollo embrionario¹. Es el más común de los quistes en la región cervical, con una prevalencia estimada en la población general adulta de un 7%. Se encuentra localizado en la línea media o, menos frecuentemente, en la región anterolateral del cuello^{2,3,6}.

Clínicamente puede ser indoloro y manifestarse como una masa que puede infectarse secundariamente o fistulizarse³. El presente caso se manifestó como masa que producía dolor a la deglución.

El quiste del tirogloso es una de una de las principales causas de tumor en cuello, en niños^{2,4}. En cuanto a su asociación con neoplasias malignas es infrecuente, pero pueden aparecer

carcinoma papilar o carcinoma epidermoide^{7,8,9}. La asociación con un granuloma de colesterol es inusual. Para explicar la patogenia de tal asociación se han implicado infecciones o inflamaciones crónicas recurrentes. Shvili y cols. postulan en el 2009, que puede deberse al mismo mecanismo que ocurre en los senos paranasales; por tratarse de estructuras huecas, cerradas, con poca ventilación y drenaje escaso¹.

En relación a los hallazgos ecográficos, la imagen del QT corresponde a un conducto permeable en la línea media y la lesión puede ser anecoica, homogéneamente hipoecoica con presencia de tabiques, o con apariencia sólida debido a posible contenido de proteínas, o heterogéneo¹⁰.

En nuestra paciente, fue notoria la presencia de un nódulo hipoecoico, por lo que se planteó descartar la presencia de un carcinoma de tiroides, que a pesar de ser raro puede desarrollarse en un QT.

Al evaluar las características morfológicas del nódulo se encontró que era circunscrito, medía 1,5 cm. y tenía color amarillento. Estos datos sugirieron su naturaleza benigna y que probablemente contenía un componente rico en ácidos grasos o cristales de colesterol. En cuanto, a los hallazgos histopatológicos, los quistes habitualmente están revestidos por epitelio respiratorio o pueden presentar metaplasia escamosa¹. En este caso el quiste estaba revestido por epitelio de tipo habitual.

El tratamiento es quirúrgico, mediante el procedimiento de Sistrunk, que consiste en la extirpación del quiste, de la porción central del hueso hioides y del tracto posterior en bloque hacia el foramen cecum lingual¹. Es importante destacar, que el QT puede recidivar³.

Se concluye que la asociación de un granuloma de colesterol con un QT es inusual. En la literatura se reportan en total 6 casos. Éste pudiera corresponder al séptimo caso y al primero reportado en nuestro país. Se plantea la importancia de considerar esta asociación, ante la presencia de un nódulo de color amarillento, circunscrito, de naturaleza hipoecoica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shvili I, Hadar T, Sado V, Koren R, Shvero J. Cholesterol granuloma in thyroglossal cysts: a clinicopathological study. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 2009; 266:1775-1779.
2. Mondin V, Ferlito A, Muzzi E, Silver C, Fagan J, Devaney K, Rinaldo A. Thyroglossal duct cyst: personal experience and literature review. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:11-25.
3. Burgués P, Gómez M, Royo Y, Pueyo C, Sáinz A, Samitier J, Esteban J. Quistes del conducto tirogloso. ¿Influyen los episodios inflamatorios previos en el número de recidivas? *Anales Esp Ped.* 1996;44:422-424.
4. Sujata M, Rekha A. Thyroglossal duct cyst. more than just an embryological remnant. *Indian J Surg.* 2011;73: 28-31.
5. Aviel A, Segal M, Ostfeld E, Marshak G. Cholesterol granuloma in thyroglossal duct cyst: A case report. *J Laryngol Otol* 1983;97: 379-81.
6. San Román J, Dovasio F, Llera J, Kreindel T, Kucharzyk M. Masa palpable en cuello. *Arch Argent Pediatr* 2007;105:461-465.
7. Falvo L, Giacomelli L, Vanni B, Marzollo A, Guerriero G, De Antoni E. Papillary thyroid carcinoma in thyroglossal duct cyst: case reports and literature review. *Int Surg.* 2006;91:11-6.
8. Vegas Y, Goubaira J, Perfetti W, López R, Scarton J, López J, Mora V. Cáncer papilar primario en quiste del conducto tirogloso. A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol* 2005;17:158-162.
9. Guzmán P, Baeza A, Cabello A, Montecinos A, Leal C, Roa J. Carcinoma papilar en quiste del conducto tirogloso. Reporte de dos casos. *Rev Méd Chile* 2008; 136:1169-1174.
10. Valentino M, Quiligotti C, Villa, A, Dellafiore C. Thyroglossal duct cysts: two cases. *J Ultrasound* 2012;15: 183-185.

ÍNDICE ACUMULADO 2013

CONTENIDO

REFERENCIA

Editorial

LA ENDOCARDIOLOGÍA: UN MATRIMONIO INDISOLUBLE.

Marcos M. Lima-Martínez

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

Revisión

DIABETES ¿UN CONCEPTO ENFOCADO EN REDUCCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR?

Juan Pablo González Rivas

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

Trabajo Original

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

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

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

Trabajos Especiales

TERAPÉUTICA EN BOCIO MULTINODULAR (BMN).

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

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

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA.

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

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

MANEJO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 39-48

Caso Clínico

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 49-53

Editorial

CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA EN DIABETES TIPO 2: UNA LEYENDA URBANA.

Roald Gómez-Pérez

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

CONTENIDO

REFERENCIA

Revisión

DISLIPIDEMIAS: CONTROVERSIAS DEL RIESGO RESIDUAL.

Juan Pablo González Rivas, Raúl José García Santiago.

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

Trabajo Original

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

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

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

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

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

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

Trabajos Especiales

MANEJO DE LA PUBERTAD PRECOZ.
GUÍAS CLÍNICAS DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

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

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

GUÍA PRÁCTICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO.
PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

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

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

Caso Clínico

TUMOR NEUROENDOCRINO GÁSTRICO CON METÁSTASIS PULMONAR.

Carmen Fuenmayor, Maryori García, Melisse Milano, Mario Pérez, Yant Contreras, Mariana Umbría, Anna García, Antonio Faieta

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

Editorial

¿QUIÉNES SOMOS Y ADONDE VAMOS?

Daniel Marante

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 110-111

CONTENIDO

REFERENCIA

Revisión

FACTORES INDIVIDUALES, EVENTOS VITALES Y VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA GÉNESIS DE LA OBESIDAD: UNA APROXIMACIÓN AL ABORDAJE INTEGRAL.

Sara Rojas Jiménez, Johan Sebastián Lopera Valle, Jonathan Cardona Vélez

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 112-122

EL PAPEL DE LOS TRIGLICÉRIDOS EN LA ATROSCLEROSIS Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA: UNA RUTA DESCONOCIDA.

Marcelo Alejandro Storino Farina, Miguel Ángel Contreras Zambrano

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 123-127

Trabajo Original

FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN INDÍGENAS DE LA ETNIA WARAO DE BARRANCAS DEL ORINOCO, ESTADO MONAGAS, VENEZUELA.

Nafxiel Brito, Alejandra Córcega, Melania Marín, José F. Bognanno, Rubén J. Alcázar C., Karlen Pérez

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 128-140

ÍNDICE TRIGLICERIDOS/cHDL EN EL EMBARAZO. INTERRELACIÓN CON ÍNDICES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y ANTROPOMETRÍA FETAL.

Ana Victoria Becerra Leal, Alba Salas Paredes, Lenys Buela, Maria Alejandra Sosa, Gabriela Arata-Bellarba, Lenin Valeri, Elsy M. Velázquez-Maldonado

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(3): 141-146

Trabajos Especiales

MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING.

PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3): 147-156

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL.

PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Roald Gómez-Pérez, Isabel Benítez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3): 157-167

CONTENIDO

ENFOQUE DIAGNÓSTICO INICIAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA.
PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

Miguel A. Aguirre, Yubriangel Reyes, Mónica Ramírez, Mariarlenis Lara, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Caso Clínico

CALCINOSIS TUMORAL: UNA RARA ENTIDAD EN HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO.

Miguel Vassallo, Igor Bello, Héctor Cantele

QUISTE TIROGLOSO CON GRANULOMA DE COLESTEROL EN UNA ESCOLAR SIMULANDO CARCINOMA DE TIROIDES.

Maryori García, Enrique Marquina, Carmen Fuenmayor, María Fernanda Marquina, Eduardo Marquina, Carlos Marquina, Anna García, Astrid Cantor

REFERENCIA

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):168-179

Rev Venez Endocrinol metab 2013; 11(3):180 -183

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):184-187

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Primera página: *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. **Resumen:** Elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, **Palabras clave:** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

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

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

Referencias Bibliográficas.

Caso clínico: **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de 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 una resolución mayor a 300 dpp o dpi.

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

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

Referencias bibliográficas: éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus. **Artículo de revista:** Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc:** Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L

Libros de autores individuales: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85- 3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161. Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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

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