

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 12 número 3: Octubre 2014 ISSN:1690-3110



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



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-3110 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

Dra. Sonia Edelmira Araujo. *Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

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

SECRETARIAS DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.

Dr. Roberto Lanes

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dr. Diego Dávila

Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Dr. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dr. Belinda Hómez

Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.

Dr. Francisco Alvarez Nava

Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.

Dr. 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: Imperia Brajkovich, **SECRETARIA:** Joalice Villalobos,

SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA: Ingrid Yopez,

TESORERA: Tanit Huérfano, **1er. VOCAL:** Daniel Marante,

2do. VOCAL: Mariela Paoli de Valeri, **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. La Mara, Av. 3, N° 122.

Mérida, Venezuela. Zp: 5101.

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

SUSCRIPCIÓN

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

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

EDICIÓN

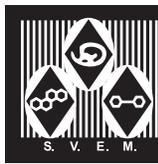
Diagramación y montaje: Claudia Dubuc,

claudiadubuc11@gmail.com

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM.



Contenido

Editorial

- LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENDOCRINOLOGÍA: UN DESAFÍO ÉTICO.** 145

Claudio Urosa

Revisiones

- LA HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE EL PERÍODO DE TRANSICIÓN.** 148

Fideleff HL, Boquete HR, Suárez M, Azaretzky M.

- EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES PARA LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA. Revisión narrativa con rigor metodológico.** 157

Hernando Vargas-Uricoechea, Daira Elizabeth Maya Ruiz

Trabajos Originales

- RIESGO DE DIABETES EN UNA COMUNIDAD RURAL DEL MUNICIPIO SOTILLO. ESTADO MONAGAS. VENEZUELA.** 167

Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Jesús David Brito-Núñez, Carla M Ruiz-Rendón

- VALORES DE INSULINA BASAL Y POST CARGA DE GLUCOSA ORAL, HOMA-IR Y QUICKI, EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA. INFLUENCIA DEL SEXO Y ESTADIO PUBERAL (ESTUDIO CREDEFAR).** 177

Magda Luna, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Nolis Camacho, Lenin Valeri, Mariela Paoli, Grupo de Trabajo CREDEFAR

Casos Clínicos

- HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON TUMOR PARDO MIMETIZANDO ENFERMEDAD ÓSEA MALIGNA.** 191

Yorly Guerrero, Lilia Uzcátegui, Pierina Petrosino, Clory Uzcategui, José Luis Valderrama, Demian Spinetti

- SÍNDROME DE PENDRED. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 200

Yubriangel Reyes, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Yajaira Zerpa

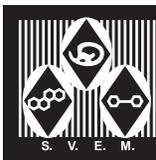
Trabajos Especiales

- MANEJO DE PACIENTES CON HIPOPARATIROIDISMO.** 204

Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Genoveva Pedrique, Judith Pérez, Yajaira Zerpa, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

- Índice Acumulado 2014** 214

- Instrucciones a los Autores** 217



Contents

Editorial

- CLINICAL ENDOCRINOLOGY RESEARCH: AN ETHICAL CHALLENGE.** 145
Claudio Urosa

Review

- GROWTH HORMONE DURING THE TRANSITION PERIOD.** 148
Fideleff HL, Boquete HR, Suárez M, Azaretsky M.
- EFFECTIVENESS OF STEROID THERAPY FOR THYROID OPHTHALMOPATHY. Narrative review with methodological rigor.** 157
Hernando Vargas-Uricoechea, Daira Elizabeth Maya Ruiz

Original Papers

- RISK OF DIABETES IN A RURAL COMMUNITY OF SOTILLO MUNICIPALITY. MONAGAS STATE. VENEZUELA.** 167
Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Jesús David Brito-Núñez, Carla M Ruiz-Rendón
- VALUES OF BASAL INSULIN AND POST ORAL GLUCOSE LOAD, HOMA-IR AND QUICKI IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE CITY OF MÉRIDA, VENEZUELA. INFLUENCE OF SEX AND PUBERTAL STAGE (CREDEFAR STUDY).** 177
Magda Luna, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Nolis Camacho, Lenin Valeri, Mariela Paoli, Grupo de Trabajo CREDEFAR

Clinical Cases

- PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM WITH BROWN TUMOR MIMICKING MALIGNANT BONE DISEASE.** 191
Yorly Guerrero, Lilia Uzcátegui, Pierina Petrosino, Clory Uzcátegui, José Luis Valderrama, Demian Spinetti
- PENDRED SYNDROME. REGARDING A CASE.** 200
Yubriangel Reyes, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Yajaira Zerpa

Special Papers

- MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPOPARATHYROIDISM.** 204
Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Genoveva Pedrique, Judith Pérez, Yajaira Zerpa, Mérida Endocrinology Group (ENDO-MER)

- Accumulated Index 2014** 214

- Information for Authors** 217

LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENDOCRINOLOGÍA: UN DESAFÍO ÉTICO.

Claudio Urosa^{1,2}.

¹Centro Médico de Caracas. ²Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 145-147

La medicina es a la vez ciencia y arte dirigida a la curación y prevención de las enfermedades, y cuando esto no es posible, a su alivio. Como ciencia utilizamos el conocimiento de la realidad de la biología que logramos a través del estudio profundo de los procesos fisiológicos y patológicos que es lo que llamamos investigación científica, tanto básica como clínica; es a esta última en sus aspectos bioéticos que nos referiremos en el presente trabajo.

Antes y durante la época hipocrática los médicos atribuían las enfermedades a causas sobrenaturales. Siglos después se planteó la explicación natural de las mismas y se inicia un largo proceso de observación de los procesos patológicos. Maimónides, el famoso médico judío de Córdoba, de formación árabe, en el siglo XII, propuso a sus alumnos que probaran en ellos los efectos de las medicinas que prescribían¹. E. Jenner en el siglo XVIII experimentó la inoculación de líquido de pústulas de mujeres con “cow pox” a niños sanos para inmunizar contra la viruela².

Hay muchos ejemplos de abusos en experimentación en humanos durante el siglo XX, particularmente aquellos cometidos por connotados médicos nazis durante el régimen nacional –socialista con prisioneros judíos, rusos, gitanos, retrasados mentales, entre otros, quienes fueron sometidos a experimentos crueles como someterlos a bajas temperaturas, colocarlos en cámaras de descompresión, estudios de vivisección, inyección de vacunas o sueros, etc. Estos investigadores al ser juzgados, en el Proceso de Nuremberg, argumentaron que lo hacían en beneficio del progreso de la ciencia³. También en los Estados Unidos después de la guerra se hicieron estudios, como la observación de una población de hombres de raza negra

infectados con *Treponema pallidum*, en el estado de Alabama, sin administrarles tratamiento, para observar la historia natural de la enfermedad, aunque la penicilina ya se encontraba disponible; este es el llamado “estudio de Tuskegee”. Otro estudio fue el de administrar células neoplásicas a pacientes ancianos y a enfermos mentales en un hospital de Brooklyn en 1963³. Se pueden mencionar otros experimentos clínicos en los cuales los sujetos de investigación fueron tratados como un objeto, sin respeto a su condición de persona.

Estos abusos hicieron que diversas organizaciones internacionales propusieran el establecimiento de normas para preservar la vida, la salud, y respetar la dignidad de las personas quienes participan en dichos proyectos. Si bien es cierto que la investigación científica es una necesidad de la sociedad y de cada persona para mejorar nuestro conocimiento de los procesos patológicos, su prevención y curación así como el experimentar formas de tratamiento seguras, eficaces y económicas, también es un imperativo que se respete la vida, la salud, la libertad y la dignidad de los sujetos de investigación, la cual no solo puede ser de carácter “observacional” sino que en ocasiones necesita de la experimentación en seres vivos, entre ellos, seres humanos. También es una realidad que junto al afán legítimo de la búsqueda del conocimiento se puede introducir la tentación de manipular al ser humano con ansias de dominio político, económico, por lo tanto ya no es el bien del hombre lo que se procura sino fines intrínsecamente malos. Es aquí donde la ética se presenta como una disciplina de equilibrio y orientadora de los fines que respondan a la naturaleza misma del ser humano¹.

Entre los documentos clásicos que buscan la protección del ser humano está el **Código de**

Nuremberg elaborado en 1947 al concluir el juicio del mismo nombre y elaborado por el propio tribunal, el cual consta de 10 puntos entre los cuales se hacen estos planteamientos⁴: 1.- “El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial”. 2.- “El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medio de estudio y que excluya el azar”. 4.- “Debe evitar todo sufrimiento físico o mental”. 5.- “No se puede realizar un experimento del cual se piense que se pueda ocasionar la muerte o un daño grave al sujeto”.

Posteriormente, en la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial celebrada en Helsinki en 1964 se estableció la Declaración de Helsinki, la cual recoge los puntos del Código de Nuremberg y los amplía; ésta ha sido modificada en varias ocasiones siendo la última en Fortaleza, Brasil en 2013. Esta es la declaración más completa e importante que todo investigador clínico debe conocer, la cual consta de varias partes en la que se destacan entre otros puntos: 1.- La importancia del consentimiento libre, preferiblemente escrito, del sujeto de investigación. 2.- La investigación debe garantizar algún beneficio para los sujetos de la misma. 3.- Debe garantizar a los participantes la mejor terapia disponible, por lo tanto, en circunstancias muy particulares, se puede recurrir al placebo. 4.- Los investigadores deben manifestar la existencia de conflictos de interés. El punto número 9 de los principios generales resume bastante bien las bases de la Declaración: “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos que participan en la investigación. La responsabilidad de la protección de las personas debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes de la investigación aunque hayan otorgado su consentimiento”. Esta declaración cubre de manera extensa y con profundidad los aspectos relacionados a la protección del paciente como: privacidad, consentimiento informado, riesgos, costos y beneficios, requisitos científicos del investigador, papel de los comité de ética de la investigación, y la publicación de los resultados⁴.

¿Por qué este interés y cuidado en los aspectos bioéticos de la investigación? ¿Acaso todo esto no es una rémora para el avance del conocimiento científico? Existen valores y principios éticos que deben estar siempre presentes:

1. La defensa de la vida y de la persona humana: El respeto de su dignidad en todo momento y por lo tanto la vida física de la persona sujeto de investigación será siempre preservada de cualquier manipulación.
2. Principio terapéutico o de totalidad: por este principio puede haber un riesgo calculado, “mal menor”, en función de la totalidad de la salud del sujeto, pero nunca podemos hacer un mal buscando un bien; ej. Producir arritmias serias o aumentar el riesgo de enfermedad cerebrovascular experimentando un nuevo fármaco para el tratamiento de la obesidad.
3. Principio de solidaridad social: El sujeto puede someterse a un experimento, respetando los principios anteriores, con cierto grado de riesgo en función de la sociedad; en ningún momento esto significa que el sujeto es un número en la masa como sucede en sistemas totalitarios, sino que es una persona singular y única¹.

El centro de esta actitud está en la persona humana que tiene una dignidad como ser único, irreplicable, con una trascendencia y que es propia, no dependiendo de factores como su salud, raza, conocimientos, es por lo tanto una dignidad intrínseca no pudiendo considerarlo como un objeto que pueda ser manipulado.

En esta revista se publican trabajos originales de investigación, de diversa índole: estudios prospectivos, estudios de campo, ocasionalmente experimentos con fármacos; igualmente en nuestra especialidad en la actualidad se continúan ensayos con drogas para la obesidad, nuevos agentes para el tratamiento de la diabetes mellitus (nuevos inhibidores de la DPP-IV), nuevos análogos de la Somatostatina para el tratamiento de adenomas pituitarios, el uso de inhibidores de protein-kinasas para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, etc. En todas y cada una

de estas circunstancias es imprescindible que el investigador siga las normas éticas establecidas. A continuación mencionaré los pasos que debe seguir un ensayo clínico seriamente conducido:

1.-Estar precedido por experimentación básica previa en animales. 2.-Experimentación en sujetos sanos (fase I) y luego en sujetos con la enfermedad en estudio (fase II y III). Seguimiento del fármaco una vez aprobado, durante los primeros años (fase IV). 3.-Evaluación y aprobación por un comité de bioética de la investigación. 4.-Aceptación libre del sujeto de investigación a través de un consentimiento informado. 5.-Libertad del sujeto de retirarse del protocolo. 6.-Índice adecuado entre beneficios y riesgos. 7.-Solvencia del investigador. 8.- El interés del paciente está por encima del interés de la colectividad. 9.- Existencia de un protocolo experimental. 10.- No privar al paciente de un tratamiento adecuado. 11.-Veracidad en la publicación. 12.-Garantizar la confidencialidad de toda la información referente al paciente sujeto de estudio. 13.- Garantizar los requerimientos éticos establecidos por la Asociación Médica Mundial y en la Declaración de Helsinki^{5,7,9}.

Cada uno de estos puntos requiere ser desarrollado ampliamente lo cual podremos hacerlo en próximos números de la RVEM. También hay que tomar en cuenta las circunstancias de la población a estudiar: enfermos mentales, personas en coma, niños y menores de edad, mujeres embarazadas, experimentación en fetos y embriones humanos, prisioneros, personas de países de bajos recursos, voluntarios sanos como estudiantes, enfermeras, etc^{1,6}.

En estudios epidemiológicos en los cuales se obtienen datos con o sin identificación, pertinentes a la salud de las poblaciones a través de investigación en sujetos individuales cuando existe identificación del sujeto y este puede beneficiarse de una información codificada, tiene el derecho conocer o no sobre su condición médica⁸.

En conclusión es un imperativo que los profesionales sanitarios hagamos investigación clínica de acuerdo a todas las normas científicas y con una profunda y seria actitud ética centrada en la dignidad de la persona del sujeto de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sgreccia E. Manual de Bioética I Fundamentos y ética biomédica. Biblioteca de Autores Cristianos. 4.a Edición, Madrid, 2009.
2. Du Pré Leroux JJ. "An Enquire into the causes and effects of variolae vaccinae". S Afr Med J Med J 1945; 19: 374-376.
3. Castillo VA. Bioética. Ed. DISINLIMED C.A. Caracas, 2006.
4. Declaración de Helsinki de la AMM- principios éticos para la investigación en seres humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/es>. Accesado 23/09/2014.
5. American College of Physicians Ethics Manual. Sixth edition. Ann Int Med 2012;156:73-104.
6. León C. A. Ética en medicina. Ed. Científico-Médica. Barcelona, España, 1973.
7. Polaino Lorente A. Manual de Bioética General. Ed. Rialp, 4ª ed. Madrid, España, 2000.
8. Endocrine Society. Code of Ethics of the Endocrine Society. Disponible en: <http://www.endocrine.org>. 2001.
9. Pardo A. Cuestiones básicas de bioética. Ed. Rialp S.A. 1.a Edición. Madrid, España, 2010.

LA HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE EL PERÍODO DE TRANSICIÓN.

Fideleff HL, Boquete HR, Suárez M, Azaretzky M.

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. Hospital T. Alvarez, Buenos Aires, Argentina.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 148-156

RESUMEN

La etapa de transición ha sido definida como el período de la vida que comienza hacia el fin de la pubertad y finaliza cuando se adquiere la maduración adulta completa. Esta fase dura aproximadamente 6 a 8 años y durante la misma se producen una serie de modificaciones cuantitativas y cualitativas en la esfera física y psíquica, caracterizadas por la adquisición de la talla y composición corporal adulta, del pico de masa ósea, la obtención de una plena capacidad fértil y, finalmente, de las características psicosociales propias del adulto. Deben recordarse los efectos que la hormona de crecimiento (GH) ejerce a lo largo de toda la vida del sujeto sobre el metabolismo, función y estructura cardíaca, hueso, composición corporal y calidad de vida. Sin embargo, hay datos conflictivos sobre la necesidad de continuar, sin interrupción, con la terapia de GH durante la etapa de transición. Se debe tener en cuenta, también, que existe un grupo de pacientes que adquieren la insuficiencia de GH durante el período de transición. Si bien existen claras evidencias que indican no discontinuar el tratamiento luego de haber finalizado la etapa de crecimiento, los pacientes deben ser reevaluados previamente para constatar si el déficit es suficientemente severo como para justificar mantener la terapéutica con GH. La respuesta a gran parte de estas dudas podrá resolverse con estudios randomizados y observacionales a largo plazo, desarrollados por equipos multidisciplinarios especializados.

ABSTRACT

Transition phase has been defined as the period of life starting in late puberty and ending with full adult maturation. This phase extends over approximately 6 to 8 years. A number of quantitative and qualitative changes occur during this phase both in physical and psychic aspects, which are characterized by attainment of adult height and body composition, peak bone mass, full reproductive potential and, finally, psychosocial characteristics inherent to adults. We should remember the effects exerted by growth hormone (GH) throughout the life of a subject on metabolism, cardiac function and structure, bone, body composition and quality of life. However, there are controversial data on the need to continue GH therapy during the transition period with no discontinuation. We should also take into account that there is a group of patients who develop GH deficiency during the transition period. Even if there is clear evidence against discontinuation of therapy after completion of the growth period, patients should be previously reevaluated to confirm if GH deficiency is severe enough to warrant continuation of GH therapy. The response to many of these issues may be obtained from long-term randomized and observational studies conducted by specialized multidisciplinary teams.

INTRODUCCIÓN

La etapa de transición ha sido definida como el período de vida que comienza hacia el fin de la pubertad y finaliza cuando se adquiere la maduración adulta completa. Esta fase dura aproximadamente 6 a 8 años y durante la misma se producen una serie de modificaciones cuantitativas y cualitativas en la esfera física y psíquica, caracterizadas por la adquisición de la talla y composición corporal adulta, del pico de masa ósea, la obtención de una plena capacidad

fértil y finalmente, de las características psicosociales propias del adulto^{1,2}. Este período en la especie humana es largo y complejo y es inapropiado considerarlo tanto como una extensión de la adolescencia, como un inicio de las primeras etapas de la adultez.

El crecimiento lineal y la adquisición de la talla final no significan el fin de la acción de la hormona de crecimiento (GH). Por el contrario, deben recordarse los efectos que la GH ejerce a lo largo de toda la vida del sujeto sobre el metabolismo,

Artículo recibido en: Marzo 2014. **Aceptado para publicación en:** Junio 2014.

Dirigir correspondencia a: Dr. Hugo Fideleff, **Email:** hugofideleff@arnet.com.ar

función y estructura cardíaca, hueso, composición corporal y calidad de vida^{1,2}. Ello significa que ante la presencia de trastornos de la GH en la infancia, el perfil secretorio de la misma durante el período de transición debe ser reevaluado, y conjuntamente profundizar el estudio de factores de riesgo cardiovascular, perfil lipídico, metabolismo óseo, calidad de vida, etc³.

Los adultos jóvenes con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD) constituyen un grupo heterogéneo, que pueden presentar empeoramiento en el perfil metabólico, en la composición corporal y calidad de vida (QoL), con buena respuesta a la terapia de reemplazo^{1,3}. Tal heterogeneidad podría ser parcialmente relacionada al momento de comienzo de la enfermedad, ya que hay adultos con GHD de comienzo en la infancia (CO-GHD), quienes han completado su crecimiento, y pacientes que desarrollaron la deficiencia en forma tardía en la vida durante la adolescencia o en la adultez. El tratamiento con GH tiene como objetivo principal, en la infancia, estimular el crecimiento lineal, para llegar a una talla final acorde con la talla blanco genética. También en esta etapa de la vida, dicho tratamiento juega un rol importante en alcanzar y mantener la maduración somática, metabólica y la mineralización ósea. Por otra parte en adultos con GHD (AO-GHD) ha sido descrito disminución de la masa magra corporal, alteración del metabolismo lipídico, incremento del riesgo cardiovascular y alteración de la calidad de vida³⁻¹³. Esto plantea que en los pacientes con GHD de comienzo en la infancia (CO-GHD) deben reevaluarse para, una vez completada la etapa de crecimiento, corroborar si continúan siendo severamente insuficientes de hormona de crecimiento, lo cual justificaría continuar con el tratamiento sustitutivo¹⁴⁻¹⁸. Al respecto hay datos conflictivos¹⁹ sobre la necesidad de continuar con la terapia de GH durante la etapa de transición sin interrupción. La mayoría de los estudios sugieren que la continuación del tratamiento de GH podría prevenir el comienzo de las alteraciones metabólicas y el deterioro de la composición corporal, mientras que el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida y el bienestar psicológico queda por establecerse²⁰.

Finalmente se debe tener en cuenta que existe un grupo de pacientes que adquieren la insuficiencia de GH durante el período de transición²¹. Por todo ello,

este conjunto de variables consignadas plantean una serie de interrogantes durante el período de transición.

- 1) ¿Quiénes deben ser reevaluados?
- 2) ¿Cuándo reevaluar?
- 3) ¿Cómo reevaluar?

Si se comprobara la persistencia del déficit de GH y se decidiera tratarla, se plantean otros nuevos interrogantes:

- 1) ¿Por qué tratar con GH?
- 2) ¿A quiénes tratar?
- 3) ¿Cómo tratar?

Estos aspectos conflictivos son, en gran parte, debidos a que el período de transición constituye una etapa sumamente dinámica por lo que podría considerarse en realidad, un “blanco móvil”.

La necesidad de reevaluar se debe a que la “normalización” de la secreción de GH, finalizado el período de crecimiento longitudinal, ha sido descrita hasta en un 44% de los pacientes con patología orgánica y/o deficiencia hipofisaria múltiple y hasta en un 88% en pacientes con déficit aislado e idiopático de GH⁸. Es importante consignar que el valor del pico de GH cuando se efectúa el diagnóstico de GHD en la etapa pediátrica, no predice el resultado de la reevaluación futura. Resulta interesante señalar al respecto que la deficiencia de tres hormonas hipofisarias, presenta un valor predictivo positivo del 96% para GHD, y que frente a la presencia de deficiencia de cuatro hormonas hipofisarias el mismo es del 99%¹⁴. También debe tenerse en cuenta que la dinámica secretoria de GH es distinta en los niños en crecimiento, de aquellos pacientes que están alcanzando la talla final adulta; por lo tanto la evaluación en las diferentes edades tiene patrones específicos según los respectivos momentos evolutivos. Al igual que en otras etapas de la vida, los factores que contribuyen a las dificultades diagnósticas, son las diferentes metodologías utilizadas para el dosaje de GH, acorde con el uso de diferentes calibradores de ensayos de GH, la heterogeneidad de la molécula, posibles interferencias con la proteína transportadora de hormona de crecimiento (GHBP), las diferentes

especificidades para distintos epitopos de GH y anticuerpos, etc.

• ¿A QUIÉN RE-EVALUAR?:

Se deberían considerar tres posibles grupos de pacientes, según las posibilidades de persistencia de GHD sean altas, moderadas o bajas (figura 1)²². Esto adquiere fundamental importancia para la selección de la metodología más apropiada para la re-evaluación.

• ¿CUÁNDO RE-EVALUAR?:

Se han utilizado diferentes criterios, pero desde un punto de vista práctico, podría considerarse efectuarlo cuando los pacientes han alcanzado el

98-99% de la talla final adulta. Esto se puede definir por una velocidad de crecimiento menor de 1,5 a 2 cm/año o edad ósea superior a los 14-15 años en las niñas y 16-17 años en los varones^{23,24}.

Además, debería suspenderse el tratamiento sustitutivo con GH durante 1 a 3 meses, aunque el tiempo de suspensión no ha sido suficientemente validado, ha sido recomendado por la GH Research Society²⁵⁻²⁷.

• ¿CÓMO RE-EVALUAR?:

Para contestar esta interrogante se deberían tener en cuenta los tres tipos de posibilidades previamente mencionadas: pacientes con alta, moderada o baja probabilidad de persistencia del déficit de GH.

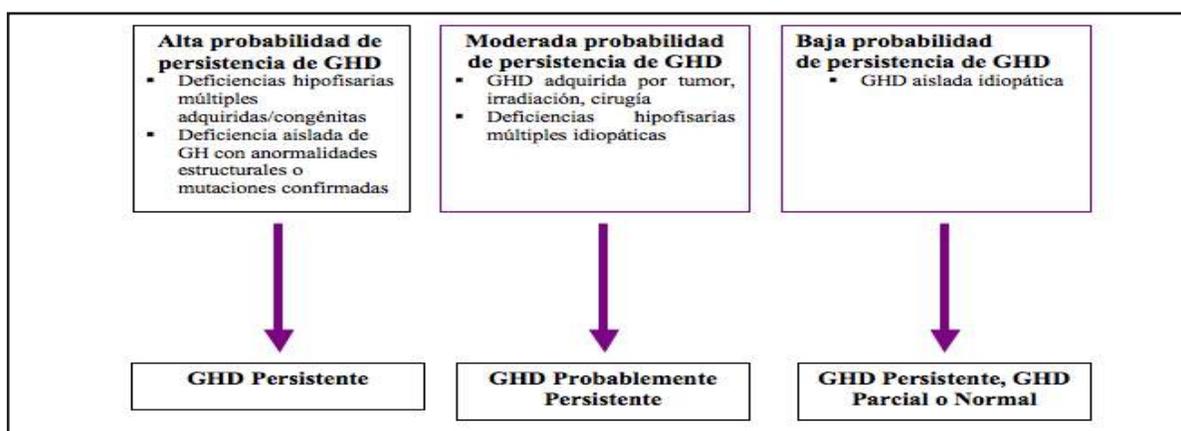


Fig. 1: Probabilidad de persistencia de GHD en la etapa de transición (Modificado de Fideleff H y cols)²²

Factor de crecimiento insulinosímil-I (IGF-I):

En pacientes con historia de GHD en la niñez, secundaria a lesiones estructurales o con insuficiencia hipofisaria múltiple o en aquellos originados en diferentes causas genéticas debidamente constatadas, una IGF-I baja podría ser suficiente para avalar el diagnóstico de insuficiencia de GH. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la variabilidad de los distintos ensayos para IGF-I y las diferentes líneas de corte propuestas. Por tal razón, el consenso internacional de varias sociedades endocrinológicas en el 2007 enfatizó la necesidad de contar, para los dosajes, con calibradores universales que empleasen IGF-I recombinante de extrema pureza y además, expresar los valores de referencia para edad y género en términos de Score de Desvío Standard (SDS)¹⁵. Debe destacarse que en relación a las líneas de corte de normalidad, estas han sido ampliamente estudiadas para pacientes pediátricos y adultos, pero

aun no existe suficiente experiencia en pacientes con GHD durante el período de transición. Finalmente, debe descartarse la presencia de estados catabólicos, diabetes o desnutrición, que puedan modificar los valores de IGF-I.

Pruebas dinámicas:

Durante los últimos años, diversos autores han sugerido que los tests de estímulo para GH deberían ser reemplazados en el momento actual por otras metodologías más específicas y “sofisticadas”^{28,29}. Sin embargo y aún reconociendo estas limitaciones, los tests aún juegan un rol fundamental para el diagnóstico de la GHD. El test de hipoglucemia insulínica (ITT) es considerado el “gold standard” sin dejar de reconocer sus riesgos potenciales y la necesidad de un control estricto durante la realización del mismo. Otro test alternativo ha

sido la utilización de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) + Arginina, sin embargo, desde hace varios años, el GH-RH no ha estado disponible en gran parte del mundo, por lo que se han sugerido métodos alternativos. En base a ello, se ha propuesto el test de glucagon, ya que ofrece ciertas ventajas, tales como pocos efectos secundarios, escasas contraindicaciones,

buena tolerancia y eventualmente sirve para la evaluación simultánea del eje hipotálamo – hipófiso – suprarrenal^{2,30,31}.

Es importante destacar que, a diferencia de lo aceptado en la edad pediátrica, durante la etapa de transición las líneas de corte, para definir la insuficiencia son diferentes (figura 2).

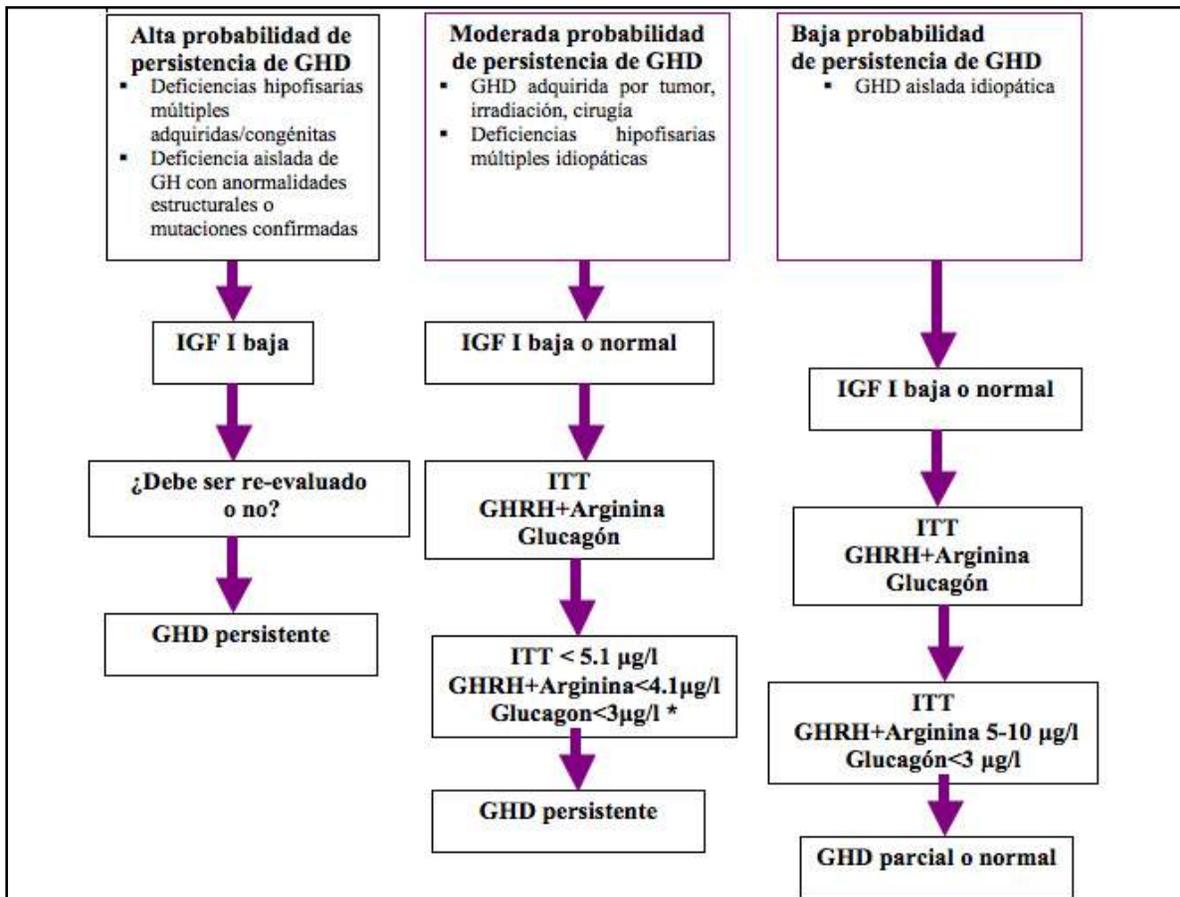


Fig. 2: Secuencia diagnóstica de re-evaluación. (Modificado de Fideleff H y col.)²²

* Valor de corte no suficientemente validado aun en período de transición

¿A QUIÉN Y CÓMO TRATAR?:

Durante los últimos años un gran número de autores han estudiado las consecuencias de discontinuar el tratamiento con GH en el corto y mediano plazo. Se han tenido en cuenta una serie de consideraciones clínicas referidas a alteraciones metabólicas, factores de riesgo cardiovascular, contenido y densidad mineral ósea y calidad de vida^{13,32,33}. Los estudios han mostrado resultados contradictorios entre los diferentes grupos de investigadores y esto se

podría explicar, por lo menos en parte, por la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas y el relativo escaso número de pacientes estudiados durante la etapa de transición. También se debe mencionar que la presencia de otras deficiencias hipofisarias asociadas y su adecuado reemplazo, juegan un importante rol en estos hallazgos discrepantes.

En un análisis que realizamos sobre más de 1300 pacientes GHD durante la etapa de transición²¹, evaluamos separadamente aquellos que habían

comenzado su deficiencia en la infancia de los que desarrollaron el déficit durante el período de transición. Una observación interesante fue que, a pesar de presentar diferente impacto clínico previamente al tratamiento con GH, la respuesta fue similar en ambos grupos luego de 3 años de terapéutica sustitutiva.

Con respecto a los parámetros cardiovasculares, en muchos pacientes con GHD, se ha señalado una elevación de la tensión arterial (TA),

particularmente diastólica, y a nivel cardíaco, se ha descrito una baja masa cardíaca, disminución del inotropismo y de la pre y post-carga. Estas alteraciones producirían deterioro de la función ventricular^{5,34,35} (Figura 3).

En nuestra experiencia, la evaluación cardiológica mostró variabilidad intra e inter-individual con mejoría intratratamiento de la masa cardíaca en pacientes con valores de índice de masa cardíaca menores a 60 g/m² y descenso de la TA diastólica³⁶.

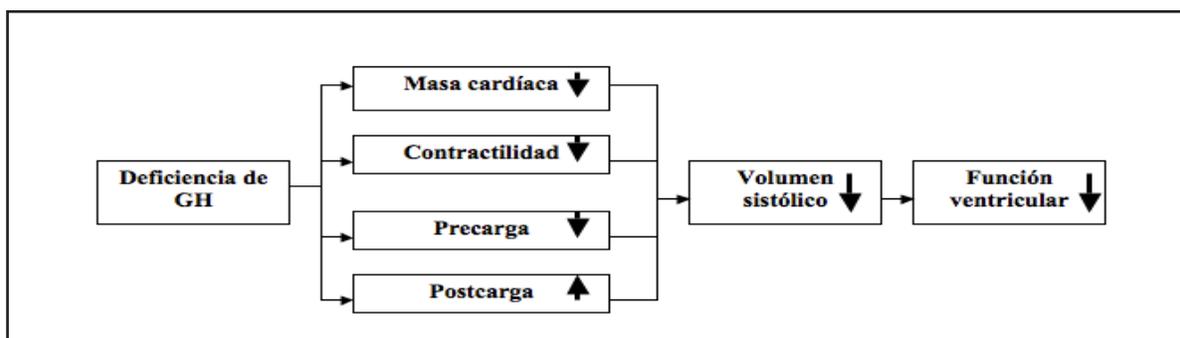


Fig. 3: Fisiopatología de las alteraciones cardíacas en pacientes con deficiencia de GH (Modificado de Fideleff H y col.)²²

Se ha descrito, bajo tratamiento sustitutivo con GH, un incremento en la masa magra y una tendencia a la disminución de la masa grasa, independientemente de los cambios en el índice de masa corporal y/o en la circunferencia de cintura³⁷. También se han observado efectos favorables sobre el perfil lipídico, fundamentalmente sobre los niveles de colesterol total y en el subgrupo de pacientes CO-AGHD. Todos estos cambios podrían disminuir la agresión endotelial y el estado pro-ateroesclerótico descrito en pacientes GHD^{36,37}.

Es conocido el efecto adverso que la GH ejerce sobre el metabolismo hidrocabonado, sin embargo, diferentes estudios mostraron, en general, que los valores de glucemia permanecían normales durante el tratamiento sustitutivo con GH. De todos modos, es importante recordar las dificultades en la evaluación de estos pacientes, quienes están finalizando el período fisiológico de insulinoresistencia asociado con la pubertad^{36,38,39}.

Diferentes grados de alteración de la masa ósea y su estructura han sido reportados, dependiendo ello, no sólo de la deficiencia de GH y su

terapéutica, sino además del tratamiento de otros déficits de hormonas hipofisarias asociados. Han sido referidos también, trastornos en los parámetros bioquímicos de formación ósea⁴⁰. Todas estas alteraciones se han visto reflejadas en un incremento del riesgo de fracturas. Las diferentes variables estudiadas en los distintos trabajos (contenido mineral óseo, densidad mineral ósea [DMO] areal y DMO volumétrica) han contribuido a las discrepancias en la interpretación de los resultados obtenidos por diferentes investigadores. Esto se ha observado, particularmente, en aquellos niños con una inadecuada terapéutica sustitutiva y mantenimiento de una baja estatura, lo cual condiciona una severa reducción de la DMO areal con conservación de una DMO volumétrica normal⁴⁰. De todos modos, no ha sido establecido aun, el grado real de compromiso óseo durante la etapa de transición.

El estudio de la calidad de vida (QoL) en pacientes con GHD ha sido considerado un tema de trascendental importancia, por lo que se han desarrollado test psicométricos específicos para esta patología, para poder, de tal manera, efectuar una correcta evaluación y seguimiento

de cada caso⁴¹. Empleando uno de dichos test, el Adult Growth Hormone Deficiency Assesment (AGHDA-QoL), pudimos observar, al igual que otros autores, que pacientes con GHD adquirida en edades mayores tenían peor QoL⁴². A pesar de que algunos autores no han encontrado alteraciones de la misma durante la fase de transición, es evidente que al discontinuar la terapéutica, un importante número de pacientes puede empeorar su QoL. En nuestra experiencia, intratratamiento, las áreas donde observamos mejorías significativas fueron en la sensación de distress, el nivel de energía, la reacción emocional y el aislamiento social⁴². Se ha especulado que la mejoría de la QoL durante el tratamiento con GH, podría depender del efecto lipolítico de esta hormona con el consecuente adelgazamiento de los pacientes. Sin embargo, nosotros pudimos constatar, en otro estudio, que el tratamiento con GH mejoraba la QoL independientemente de las modificaciones de los parámetros de obesidad evaluados (circunferencia de cintura, índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal medida por impedancia bioeléctrica)⁴³. De todos modos, es importante destacar que la evaluación de QoL no ha sido efectuada con metodología y/o cuestionarios específicamente diseñados y validados para pacientes en la etapa de transición.

Independientemente de los beneficios, costos económicos y riesgos del mantenimiento de la terapéutica durante el período de transición, debemos entender que la deficiencia de GH constituye un “continuum” a lo largo de la vida. Por lo tanto, dependiendo de la severidad de la enfermedad, habrá pacientes seriamente afectados en quienes el beneficio de la continuidad del tratamiento resulte obvio, mientras que en otros casos, deberían evaluarse minuciosamente las posibles ventajas que pueden obtenerse sobre el metabolismo lipídico y óseo, los factores de riesgo cardiovascular y la QoL para definir si debe mantenerse la terapéutica sustitutiva. Por ello, cada caso debe ser evaluado en forma individual y resulta necesario incorporar al paciente y su familia en la toma de decisiones, informándoles que numerosos estudios revelan los efectos beneficiosos que se obtienen, independientemente si la enfermedad se manifestó durante la niñez o adolescencia, siempre que se constate la

persistencia de una severa insuficiencia durante el período de transición.

Si bien no existe consenso y resultados definitivos, los esquemas de tratamiento que se adoptan, en general, son los mismos que para el adulto y no los que se emplean en la “etapa pediátrica”. Ello se basa en que el objetivo terapéutico no es una respuesta en términos de crecimiento longitudinal, sino efectos beneficiosos metabólicos, los cuales se obtienen habitualmente con dosis considerablemente menores. En nuestra opinión, el control de la dosis debe efectuarse mediante dosajes periódicos de IGF-I, tratando de mantener las concentraciones de la misma entre 0 y 2 SDS. Se deben recordar las interferencias con otros tratamientos hormonales y que el cambio de dosis de GH puede hacer necesario efectuar ajustes de las dosis de los restantes tratamientos sustitutivos en curso. También debe tenerse en cuenta que los estrógenos disminuyen la acción biológica de la GH, lo cual requiere un incremento de la dosis a administrar. Es importante tener en cuenta, además, que el tratamiento “*de novo*” puede desenmascarar un hipotiroidismo o una insuficiencia suprarrenal secundarias. Con respecto a la seguridad del tratamiento, no hay evidencias en relación a la inducción de crecimiento tumoral, ni aparición de nuevas neoplasias, aunque está contraindicado en pacientes con neoplasias en curso⁴⁴. Finalmente, y como aspecto fundamental en el control del tratamiento, deberá tenerse en cuenta la favorable evolución de los parámetros clínicos y la eventual aparición de efectos adversos.

En conclusión, si bien existen claras evidencias que indican no discontinuar el tratamiento luego de haber finalizado la etapa de crecimiento, los pacientes deben ser reevaluados previamente para constatar si el déficit es suficientemente severo como para justificar mantener la terapéutica con GH. Este criterio se ve reforzado por el hecho de que el mantenimiento de un tratamiento crónico por vía inyectable de aplicación diaria es causal de un importante número de abandonos, por lo cual las preparaciones de GH de larga duración constituirán un recurso invaluable.

De todas maneras, siguen vigentes una serie de

interrogantes:

¿La maduración tisular de las poblaciones GHD es diferente a la de los sujetos sanos?

¿El adecuado tratamiento puede contribuir a la maduración tisular en estos casos?

¿Es válido plantear períodos de discontinuación?

¿Podemos asegurar que niveles subóptimos de IGF-I son los responsables esenciales de las alteraciones de la función cardiaca, trastornos lipídicos, fenómenos ateroscleróticos prematuros, disminución de la actividad fibrinolítica y disfunción endotelial?

¿Hay evidencias suficientes de que en el largo plazo los pacientes se verán beneficiados?

¿Son adecuadas las dosis de GH utilizadas durante el período de transición?

La respuesta a gran parte de estas dudas podrá resolverse con estudios randomizados y observacionales a largo plazo, desarrollados por equipos multidisciplinarios especializados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: Physiology of the "transition" phase and its evolutionary basis. *Horm Res* 2003; 60 (suppl 1): 74-77.
- Hochberg Z. Evo-devo of child growth II: human life history and transition between its phases. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 135-141.
- Drake WM. Transition of growth hormone-deficient patients from paediatric to adult endocrinologists, In Abs R, Feldt-Rasmussen U (Eds), *Growth Hormone Deficiency in Adults-10 Years of KIMS*, Oxford Pharmagenesis Ltd., Oxford; 2004: 209-218.
- Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalová J, Moshang T, Blum WF, Chipman JJ, Quigley CA, Attanasio AF. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4124-4129.
- Tauber M, Jouret B, Cartault A, Lounis N, Gayraud M, Marcouyeux C, Pienkowski C, Oliver I, Moulin P, Otal P, Joffre F, Arnaud C, Rochiccioli P. Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5101-5106.
- Clayton P, Gleeson H, Monson J, Popovic V, Shalet SM, Christiansen JS. Growth hormone replacement throughout life: insights into age-related responses to treatment. *GH & IGF Res.* 2007; 17: 369 - 382.
- Fideleff HL, Boquete HR, Giaccio A, Sobrado P. Medium and long-term outcome of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. *Medicina* 2006; 66: 296 - 302.
- Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1195 - 1200.
- Mauras N. GH use in the transition of adolescence to adulthood. *Endocr Dev* 2010; 18: 109 - 125.
- Carroll PV, Drake WM, Maher KT, Metcalfe K, Shaw NJ, Dunger DB, Cheetham TD, Camacho-Hübner C, Savage MO, Monson JP. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3890 - 3895.
- Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1874 - 1881.
- Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalová J, Moshang T, Blum WF, Chipman JJ, Quigley CA, Attanasio AF. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2 year randomized, controlled, doseranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4124 - 4129.
- Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3650-3655.
- Shalet SM. Stepping into adulthood: The transition period. *Horm Res* 2004; 62: 15-22.
- Ho KKY, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of

- Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 695–700.
16. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587–1609.
 17. Cook DM, Yuen KCJ, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients. *Endocr Pract* 2009; 15(Suppl 2): 1–29.
 18. Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1195–1200.
 19. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP, Lippe B; Transition Study Group. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3946 – 3955.
 20. Inzaghi E, Cianfarani S. The challenge of growth hormone deficiency diagnosis and treatment during the transition from puberty into adulthood. *Front Endocrinol*. 2013; 4: 1-8.
 21. Fideleff HL, Jonsson BJ, Koltowska M, Boguszewski MC, Wilton P, Boquete HR. GH deficiency during the transition period: clinical characteristics before and after GH replacement therapy in two different subgroups of patients. *J Pediatr Endocr Metab* 2012; 25: 97–105.
 22. Fideleff H, Boquete H, Suárez M, Azaretzky M. La hormona de crecimiento durante el período de transición. *Ensayos sobre crecimiento y desarrollo*. Fano V., Pino M., Caino S. Ed. Paidós, Buenos Aires 2011; 89-98.
 23. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165-170.
 24. Attanasio AF, Shalet SM. Growth hormone and the transition from puberty into adulthood. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: 187–201.
 25. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone(GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990–3993.
 26. Geffner ME. Transition to the adult endocrine clinic: testing pituitary function what tests and when? *Growth Horm. IGF Res* 2003; 13 (Suppl.A): 117–121.
 27. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin.Endocrinol. Metab* 2006; 91: 1621–1634.
 28. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 252-258.
 29. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 185-194.
 30. Geffner ME. Growth Hormone Replacement Therapy: Transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 205-208.
 31. Secco A, Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Ghezzi M, Frassinetti C, Parodi S, Casini MR, Lorini R, Loche S, Maghnie M. The glucagon test in the diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature younger than 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4251– 4257
 32. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1061–1065
 33. Fideleff HL, Chervin A, Giaccio A, Sobrado P, Barmat R, Boquete H. Adult growth hormone deficiency: metabolic alterations and evaluation of different risk groups. *Medicina* 2004; 64: 13-19
 34. Fideleff HL, Boquete HR. Growth hormone (GH) deficiency and GH replacement therapy: effects on cardiovascular function In Abs R, Feldt-Rasmussen U (Eds), *Growth Hormone Deficiency in Adults-10 Years of KIMS*, Oxford Pharmagenesis Ltd., Oxford; 2004: 149-159.
 35. Brüel A, Christoffersen TE, Nyengaard JR. Growth hormone increases the proliferation of existing cardiac myocytes and the total number of cardiac myocytes in the rat heart. *Cardiovasc Res* 2007; 76: 400-408.
 36. Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, Giaccio

- AV, Sobrado PG. Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 318–324.
37. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr* 2006; 149: 324-329.
38. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone (GH) in adults with GH- deficiency. A meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 2648-2652.
39. Rosenfalck AM Maghsoudi S, Fisker S, Jorgensen JO, Christiansen JS, Hilsted J, Volund AA, Madsbad S. The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4173 - 4181
40. Bouillon R, Koledova E, Bezlepkina O, Nijs J, Shavrikhova E, Nagaeva E, Chikulaeva O, Peterkova V, Dedov I, Bakulin A, Oganov V, Attanasio AF. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4993 – 4998.
41. Koltowska-Häggström M, Geffner ME, Jönsson P, Monson JP, Abs R, Hána V, Höybye C, Wollmann HA. Discontinuation of Growth Hormone (GH) Treatment during the Transition Phase Is an Important Factor Determining the Phenotype of Young Adults with Nonidiopathic Childhood-Onset GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2646–2654.
42. Giaccio AV, Boquete HR, Sobrado PGV, Fideleff HL. Deficiencia de GH y calidad de vida: diferente impacto según de inicio del déficit y el sexo. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2003; 40:139.
43. Abrams P, Boquete H, Fideleff H, Feldt-Rasmussen U, Jönsson PJ, Koltowska-Häggström M, Wilton P, Abs R. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 825 – 832.
44. Álvarez-Escoláa C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdovac JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañanad C. en representación del Área de Conocimiento de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 68.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES PARA LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA. Revisión narrativa con rigor metodológico.

Hernando Vargas-Uricoechea¹, Daira Elizabeth Maya Ruiz²

¹Departamento de Medicina Interna, servicio de Endocrinología. Universidad del Cauca. ²Servicio de Urgencias, Clínica la Estancia. Popayán-Cauca, Colombia.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 157-166

RESUMEN

La Oftalmopatía Tiroidea (OT) es la manifestación extra-tiroidea más común y más importante de la enfermedad tiroidea autoinmune. El uso de esteroides en administración oral o endovenosa (EV) es una de las estrategias para el tratamiento. En esta revisión se evalúa el efecto de la administración de esteroides por vía EV comparativamente con esteroides administrados por vía oral en el tratamiento de la OT. Para ello, se identificaron ensayos clínicos disponibles en la literatura desde enero de 1980 hasta noviembre de 2013. Los estudios fueron seleccionados de forma independiente por los revisores. Se evaluaron 4 ensayos clínicos. Todos los pacientes que recibieron algún tipo de esteroide, sin importar la forma de administración presentaron mejoría con respecto a su condición antes del inicio del tratamiento. Tres de los estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros evaluados en favor de los que recibieron el esteroide por vía EV. En general, los esteroides son bien tolerados, pero los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes que reciben la terapia esteroidea por vía oral ($p < 0,0001$). Tres de los estudios utilizaron un mismo esquema y dosis para la administración de metilprednisolona EV. Para la administración oral cada estudio presentó un esquema diferente. Se concluye que la evaluación de los pacientes que tienen indicación para el uso de esteroides para el manejo de la OT debe ser integral y multidisciplinaria. Los que mayor beneficio tienen son los que se presentan con OT clasificada como moderada o severa, y con un puntaje en escala de actividad >4 . Los pacientes con OT que reciben tratamiento con metilprednisolona EV, comparados con los que reciben tratamiento con prednisona o metilprednisolona oral, tienen un mayor porcentaje de mejoría de la OT; además, ésta mejoría se observa de forma más temprana, con menor tasa de eventos adversos.

Palabras clave: oftalmopatía, tiroides, esteroides, metilprednisolona, prednisona.

ABSTRACT

Thyroid-associated ophthalmopathy (TO) is the most common extra thyroid manifestation and the most important of autoimmune thyroid disease. The use of oral or intravenous steroids administration is one of the strategies for treating. This review evaluates the effect of intravenous steroid administration versus orally administered in the treatment of TO. Clinical trials were identified in the literature from January 1980 to November 2013. Studies were selected independently by the reviewers. We found four clinical trials comparing the use of intravenous versus oral steroid in the management of TO. All patients receiving steroid regardless of method of administration have improvement with respect to their condition before the start of treatment. Three studies show statistically significant differences in the improvement of the parameters evaluated in favor of receiving the steroid intravenously. Steroids are generally well tolerated, but adverse effects are more frequent in patients receiving oral therapy ($p < 0,0001$). Three of the studies used the same doses and schedule for administration of intravenous methylprednisolone. For oral administration each study presents a different scheme. We conclude that the evaluation of patients who receive steroids for the management of thyroid ophthalmopathy should be comprehensive and multidisciplinary. Those who have most benefit are those who present with moderate or severe classified as OT, and with a scale score of activity >4 . TO patients receiving intravenous methylprednisolone therapy, compared to those treated with oral prednisone or methylprednisolone have a greater percentage of improvement in the TO, and this improvement was also observed earlier and with fewer adverse events.

Key Words: Ophthalmopathy, Thyroid, Steroids, Methylprednisolone, Prednisone.

Artículo recibido en: Marzo 2014. **Aceptado para publicación en:** Agosto 2014.

Dirigir correspondencia a: Hernando Vargas-Uricoechea, **Email:** hernandovargasuricoechea@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es definida como un proceso autoinmune, mediada por anticuerpos que afectan a la glándula tiroidea y a los tejidos extra-tiroideos en cerca del 90% de los casos¹⁻⁴. La generación de auto-anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (anti-TSHR) conlleva a un exceso en la síntesis de hormonas tiroideas; sin embargo, los mecanismos subyacentes de inflamación y remodelación en los tejidos extra-tiroideos permanecen inciertos⁵⁻⁷. En general, se considera que la OT en la EGB es un desorden autoinmune, desencadenado por linfocitos T auto-reactivos que reaccionan con uno o más antígenos compartidos por la órbita y la tiroides; por lo que, dichos linfocitos auto-reactivos alcanzan la órbita y reconocen el antígeno (ó antígenos comunes) presentados por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B). Una vez se reconoce el antígeno, una cascada de eventos conlleva a la secreción de citoquinas, que estimulan la proliferación de fibroblastos, la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos y la secreción de glucosaminoglucanos a partir de los fibroblastos, originando retención de agua y edema periocular⁸⁻¹¹. La OT se evidencia en el 30-50% de los pacientes con EGB, y su frecuencia es mayor cuando de forma intencional se busca por medio de imágenes específicas para la órbita; a través de dichas imágenes, la oftalmopatía se detecta hasta en el 80% de los pacientes. Durante el curso de la OT, la enfermedad pasa por varias fases; desde un comienzo, se puede documentar un empeoramiento de los signos y síntomas en la fase inflamatoria. Las fases del empeoramiento gradual en el proceso inflamatorio pueden progresar hasta originar anomalías permanentes en la función y en la apariencia^{12,13}. El concepto enfermedad “activa” denota la presencia de características inflamatorias que sugieren una potencial respuesta al tratamiento anti-inflamatorio; enfermedad “inactiva” define la fase cuando no hay inflamación presente, aunque puede existir fibrosis residual. Dicha fase “inactiva” sólo puede modificarse con tratamiento quirúrgico. La “actividad” de la enfermedad ocular se refiere a la presencia de inflamación, mientras que “severidad” describe el grado de

déficit funcional o cosmético en cualquier grado. Es importante determinar la fase presente en OT para poder determinar el tratamiento apropiado, ya que la terapia inmunomoduladora puede ser efectiva mientras exista inflamación activa¹⁴. Existen varias clasificaciones y puntajes que intentan clasificar adecuadamente la “actividad” y la “severidad” de la enfermedad ocular en EGB, la mayoría evalúa varios aspectos y se conoce con el epónimo VISA: Visión, cuyo objetivo principal es excluir la presencia de neuropatía óptica. Inflamación, incluye aspectos como dolor, enrojecimiento, hinchazón, y compromiso de la función visual. Estrabismo, por la presencia de diplopía. Apariencia/exposición, donde la apariencia evalúa la presencia de retracción palpebral, proptosis, piel redundante y prolapso de grasa; la exposición evalúa la presencia de opacificación y ulceración corneal. Los signos oculares de la EGB se han descrito por medio de una clasificación conocida con el epónimo NONSPECS, la cual describe la extensión de la enfermedad ocular, basada en la presencia específica de signos y síntomas oculares, pero no es útil para vigilar el proceso de la enfermedad, puesto que, una clase en particular no necesariamente progresa hacia la siguiente; es decir, asume unas categorías en sus características clínicas que no siempre están presentes¹⁵⁻¹⁷. La historia natural de la OT es la de un deterioro rápido, seguido de una mejoría gradual en el tiempo. La fase activa se describe de buena manera por medio del puntaje ó Score de Actividad Clínica, el cual se genera por la adición de un punto por cada una de las características clínicas presentes. El score va de un rango de 0 a 10 y predice la respuesta a las terapias anti-inflamatorias. Una escala de siete puntos obvia los últimos tres elementos del score original, y se utiliza cuando no hay disponibilidad de evaluaciones previas. De esta forma, la OT se considera activa cuando existe un puntaje ≥ 3 ^{18,19}. En la OT inactiva leve, la cirugía de rehabilitación con un propósito cosmético ó por razones funcionales (descompresión de la órbita por exoftalmos, retracción palpebral) puede ser requerida. En este estado el uso de esteroides no está indicado, ya que no son efectivos; de hecho, la profilaxis con tales medicamentos no está indicada si no existen otros factores de riesgo para el desarrollo de OT²⁰⁻²³. En la OT

moderada-severa, la elección del tratamiento puede ser controversial, dichos pacientes deben recibir manejo inmediato, los esteroides son los medicamentos de elección, preferiblemente por vía endovenosa, con o sin radioterapia dirigida a la órbita. Los pacientes con OT moderada-severa inactiva, el tratamiento de base de su hipertiroidismo se establece de acuerdo a los criterios individuales del paciente comprometido, el manejo con esteroides sólo debe iniciarse ante la presencia de factores de riesgo para OT, particularmente en los que tienen antecedentes de tabaquismo. En aquellas personas con OT que amenaza la visión, deben enfocarse como una emergencia endocrina, y se debe iniciar de manera urgente esteroides por vía endovenosa en dosis altas, con descompresión orbitaria subsecuente si la respuesta a los esteroides es pobre.²³⁻²⁸

Se realiza a continuación una revisión de la literatura, a la luz de la medicina basada en la evidencia de ensayos clínicos, con el objetivo de evaluar el efecto de la administración de un esteroide EV comparado con un esteroide administrado por vía oral, en el tratamiento de la OT y de sus posibles efectos adversos, al igual que se revisan los esquemas de dosis, frecuencia y duración de los tratamientos.

MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda con rigor metodológico en las bases de datos PUBMED, SCIENCE y EBSCO, desde enero de 1980 hasta noviembre de 2013, de ensayos clínicos que compararan el uso de un esteroide EV con un esteroide oral en el manejo de pacientes con OT, en adultos sin tratamientos previos establecidos, utilizando los siguientes términos MESH (Graves/Ophthalmopathy/Steroids/Therapeutic

use). Se evaluaron como desenlaces primarios el efecto de la intervención en la mejoría de los pacientes y los eventos adversos durante la administración y el seguimiento. Como desenlaces secundarios se evaluó la dosis y la duración del tratamiento y la adherencia al manejo. Los investigadores revisaron los estudios que parecían ser potencialmente pertinentes y después seleccionaron de forma independiente los ensayos para su inclusión en esta revisión. Los desacuerdos fueron resueltos mediante la opinión de un tercer evaluador para resolver las diferencias y definir si dichos estudios se incluían o no en la revisión.

Calidad metodológica: Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de la calidad metodológica con la herramienta para evaluación de riesgo de sesgo basada en dominios de la colaboración Cochrane (Tabla I).

Tabla I. Evaluación de riesgo de sesgo basada en dominios de la colaboración .

KAUPIPINEN 2002	KAHALY 2005	AKTARAN 2007	AKARSU 2011	
+	+	+	+	DOMINIO 1
-	-	+	?	DOMINIO 2
?	?	+	?	DOMINIO 3
-	+	+	+	DOMINIO 4
-	+	+	+	DOMINIO 5
-	-	+	+	DOMINIO 6

(-)Alto Riesgo
(+)Bajo Riesgo
(?) Riesgo no claro

RESULTADOS:

La búsqueda arrojó 127 artículos que cumplían con los términos MESH planteados. Una vez activados los filtros de la búsqueda los autores revisaron los *abstracts* de los estudios, de los

Tabla II. Estudios incluidos en la revisión.

1. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loytyniemi E, Salonen O, Sane T, Setala K, Viikari J, Heufelder A, Valimaki M: High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:316-321. 26
2. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.*2005; 90(9):5234-5240. 29
3. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M: Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Prac.* 2007;61(1):45-51. 30
4. Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Kurtul N: Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).*2011; 74(1):118-124. 31

cuales se descartaron los que no comparaban específicamente el esquema endovenoso vs el esquema oral, además de aquellos que comparaban el esquema esteroideo (EV u oral) respecto al uso de placebo y los que además del tratamiento con esteroide en sólo uno de los grupos recibía terapia adicional como radioterapia o cirugía orbitaria. Se seleccionaron para esta revisión 4 ensayos clínicos que cumplían con los criterios de inclusión de la revisión (Tabla II).

Desenlaces primarios:

Cada uno de los estudios evaluados se describe en la tabla III, a continuación se detallan los desenlaces.

HIGH DOSE INTRAVENOUS METHYL-PREDNISOLONE PULSE THERAPY VERSUS ORAL PREDNISONE FOR THYROID-ASSOCIATED OPTHALMOPATHY. Kauppinen-Makelin y cols.²⁶

Efecto de la intervención: El estudio tuvo en cuenta diferentes variables para determinar el efecto del tratamiento. Al presentar los resultados comparando la administración de esteroide en pulsos por vía EV (Grupo A) versus la terapia oral (Grupo B), los resultados fueron: Cambios en la presión intraocular ($p=0,734$) y cambios en el espesor de los músculos extra-oculares (no se mostraron los resultados). En resumen, no se encontraron diferencias significativas en el grado de diplopía ($p=1,0$); proptosis ($p=0,066$); cambios en la presión intraocular ($p=0,734$); al igual que cambios en la escala de actividad en tejidos blandos oculares entre los grupos estudiados a los 0 y 3 meses; no obstante, el grupo A requirió con menos frecuencia formas adicionales de terapia que el grupo B a los 3 meses de manejo ($p=0,038$); por ejemplo, dos pacientes del grupo A y seis del grupo B requirieron radioterapia. La cirugía de descompresión fue necesaria en 4 pacientes del grupo B y en ninguno del grupo A.

Efectos adversos de la intervención: Con respecto a la densidad mineral ósea, los autores refieren que no hubo diferencias en la línea de base ni el seguimiento, con relación a este parámetro, pero no se mostraron los resultados. Los autores refieren que no ocurrieron eventos adversos serios durante la intervención. El efecto más importante fue ganancia de peso en ambos grupos (sin mostrar las cifras).

Dosis y duración del tratamiento: Metilprednisolona EV (grupo A): El protocolo se realizó administrando 500 mg EV de metilprednisolona, diluidos en 250 cc

de Solución Salina Normal (SSN) al 0,9% en infusión en 30 minutos; repitiendo la dosis a las 48 horas, al día siguiente de la segunda dosis se administraba prednisona oral 40 mg/día por 1 semana, luego 30 mg/día por otra semana, luego 20 mg/día por otra semana adicional, y finalmente 10 mg/día por otra semana más (cuatro semanas en total del esteroide oral en esta fase). Posteriormente, se repetía la aplicación de metilprednisolona EV en el mismo esquema a saber: una dosis de 500 mg, y 48 horas después 500 mg adicionales; seguido de prednisona oral 40 mg/día por 1 semana, luego 30 mg/día por otra semana, luego 20 mg/día por una semana, posteriormente 10 mg/día por cuatro semanas, luego 5 mg/día por una semana, y finalmente 5 mg interdiarios por una semana más (duración total: 14 semanas) con una dosis acumulada de metilprednisolona y prednisona de 3.660 mg.

Prednisona oral (grupo B): El protocolo inició con 60 mg/día por 2 semanas, luego 40 mg/día por 2 semanas, posteriormente 30 mg/día por 4 semanas, luego 20 mg/día por 4 semanas más, luego 10 mg/día por 2 semanas adicionales, para pasar posteriormente a 5 mg/día por una semana, y finalmente 5 mg intercalados cada 24 horas por 1 semana más (duración total: 16 semanas). Con una dosis acumulada de 2.990 mg de prednisona.

Adherencia al manejo: Los 33 participantes cumplieron con el estudio, no se reportaron pérdidas en el seguimiento.

RANDOMIZED, SINGLE BLIND TRIAL OF INTRAVENOUS VERSUS ORAL STEROID MONOTHERAPY IN GRAVES' ORBITOPATHY. Kahaly GJ y cols.²⁹

Efecto de la intervención: La terapia con el esteroide originó una mejoría significativa, rápida y sostenida de la oftalmopatía. Por ejemplo; a los 3 meses, 27 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide EV tuvieron una respuesta positiva respecto a 18 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide oral ($p<0,01$). La mejoría sobre los valores basales de variables como la agudeza visual fue mayor en el grupo de terapia EV ($p=0,01$); al igual que para quemosis ($p<0,01$) y para calidad de vida ($p<0,001$). Los títulos de anticuerpos contra el receptor de TSH disminuyeron significativamente en el grupo de terapia EV ($p<0,001$) y se demostró además que el hábito tabáquico tenía un fuerte impacto sobre la respuesta a la terapia ($p<0,001$). En 6 meses de seguimiento, 4 pacientes del grupo oral desarrollaron

neuropatía óptica frente a ninguno de los pacientes del grupo endovenoso; los tratamientos adicionales fueron requeridos menos frecuentemente en el grupo de terapia EV; 11 pacientes (32%) en el grupo oral

y 5 (14%) en el grupo EV requirieron cirugía de descompresión orbitaria, y 35% en el grupo oral versus 20% en el grupo EV requirieron cirugía para estrabismo $p=0,02$.

Tabla II. Características de los estudios incluidos.

TÍTULO	High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy	Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' ophthalmopathy.	Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. Oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy	Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy
MÉTODOS				
Diseño del estudio	Aleatorizado	Aleatorizado	Aleatorizado	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Comparar la eficacia de la administración de metilprednisolona en pulso EV y de la prednisona oral cuando se usa en el tratamiento inicial de los pacientes con OT leve a moderada	Optimizar la aplicación de esteroides y comparar la eficacia y la tolerabilidad de la prednisolona oral, con la aplicación de metilprednisolona EV en pacientes con OT activa y severa	Determinar si la terapia EV es más eficaz en el tratamiento de oftalmopatía tiroidea con esteroides	Evaluar: variables de antioxidantes en pacientes con OT que reciben esteroides. Comparar los efectos de los esteroides por vía EV y oral para OT. Comparar los efectos del tratamiento con corticoides sobre parámetros de estrés oxidativo.
Duración del estudio	Seguimiento 12 meses	12 semanas de tratamiento y 6 meses de seguimiento	12 Semanas de tratamiento y seguimiento de 3 meses	12 semanas de tratamiento y 12 semanas de seguimiento
PARTICIPANTES				
Número de participantes	33 pacientes	70 pacientes	52 pacientes	68 pacientes
Edad	Rango 22 - 75 años. Promedio 46 años	Entre 25 y 75 años con un promedio de 48 y 52 años en cada grupo	Promedio 41 y 44 años para los dos grupos	19 - 41 años. Promedio 30 años
Sexo	31 mujeres-2 hombres	69% mujeres en grupo oral y 71% en grupo EV	51 % mujeres en grupo oral y 56% en el grupo EV	61% mujeres
País	Finlandia	Alemania	Turquía	Turquía
Criterios de inclusión	Hipertiroidismo actual o antecedente. (Gammagrafía y presencia de Ac en suero positivos. - síntomas de OT con puntaje mayor a 3 en escala de actividad de Mourits, ó proptosis, presencia de diplopía. - Duración de OT menor a 1 año.	No se especifican en forma clara, en el artículo	Pacientes con OT moderada a severa y activa. - eutiroides con uso de tiamida. Sin tratamientos previos para OT	Diagnóstico de tirotoxicosis asociados a bocio difuso. Niveles elevados de T3 libre y T4 libre, aumento de captación de I 131, elevación de los títulos de AC anti-TSH, Ac anti-tiroglobulina o Ac anti-peroxidasa tiroidea. Diagnóstico de OT Puntaje de actividad clínica de al menos 4
INTERVENCIÓN				
Grupos de intervención	Grupo A: Metilprednisolona EV Grupo B: prednisona oral	Esteroides oral versus metilprednisolona EV	Grupo esteroide oral y grupo de esteroide EV	GRUPO A: 18 pacientes eutiroides con OT metilprednisolona EV GRUPO B: 15 eutiroides con OT Metilprednisolona oral GRUPO C :20 pacientes eutiroides sin oftalmopatía GRUPO D: 15 controles sanos

Eventos adversos durante la administración y seguimiento: El esteroide EV fue bien tolerado, con diferencias estadísticamente significativas en las tasas de eventos adversos en los dos grupos. 29 eventos se presentaron en el grupo oral y 8 en el grupo de terapia EV ($p < 0,001$). El número de eventos adversos mayores, como depresión o hipertensión arterial grave fue mayor en el grupo oral (no se reportó el valor de p). Los valores de glicemia, pruebas de función hepáticas y renales fueron normales en los dos grupos, incluyendo el seguimiento. Hubo diferencias en la densidad mineral ósea vertebral lumbar, pero no a nivel de cuello femoral en los pacientes que recibieron manejo oral $p = 0,05$. 4 de 35 pacientes del grupo oral desarrollaron neuropatía óptica en los seis meses de seguimiento $p = 0,01$. El evento adverso más frecuente fue la ganancia de peso mayor a 3 kg en el 26% del grupo oral ($p = 0,006$).

Dosis y duración del tratamiento:

Metilprednisolona EV: El protocolo utilizó 0,5 gm EV cada semana por 6 semanas, luego 0,25 gm cada semana por 6 semanas (duración total 12 semanas).

Prednisolona oral: El protocolo utilizó 100 mg/día, reduciendo 10 mg por semana hasta completar 12 semanas (duración total 12 semanas).

Adherencia al manejo: No se reportaron pérdidas en el seguimiento.

COMPARISON OF INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE THERAPY VS. ORAL METHYLPREDNISOLONE THERAPY IN PATIENTS WITH GRAVES' OPHTHALMOPATHY. Aktaran S y cols.³⁰

Efecto de la intervención: Se reportó un mayor porcentaje de eventos favorables en el grupo de pacientes tratados con esteroide EV en cuanto a eficacia, tolerabilidad efectos secundarios y calidad de vida. El 72% de los pacientes en el grupo EV tuvieron mejor respuesta al tratamiento a los 3 meses, en comparación con el 49% de los pacientes del grupo que recibió la terapia oral ($p < 0,001$). Los síntomas oculares mejoraron significativamente en ambos grupos a los tres meses de tratamiento; sin embargo,

hubo diferencias significativas en favor del grupo que recibió la pauta EV en la escala de actividad clínica ($p < 0,01$); proptosis $p < 0,038$; ancho de la hendidura palpebral $p < 0,0001$; agudeza visual $p < 0,029$; presión intraocular $p < 0,04$; calidad de vida $p < 0,0001$ y respuesta al tratamiento $p < 0,001$. La diplopía mejoró significativamente en ambos grupos, pero no hubo diferencias entre ellos $p < 0,6$. También se encontró que el tabaquismo pesado era un indicador de alteraciones oculares y de incremento en los niveles de anticuerpos contra el receptor de TSH durante la terapia.

Eventos adversos durante la administración y seguimiento: La terapia EV fue mejor tolerada que la oral (56% vs 81%) $p < 0,0001$. El aumento de peso fue la queja más frecuente; 2 pacientes del grupo oral y 1 del grupo EV tenían características "Cushingoides". Los eventos adversos gastrointestinales fueron similares para los 2 grupos. El 12% de los pacientes del grupo EV refirió palpitaciones y sensación de calor en el día de administración del esteroide.

Dosis y duración del tratamiento:

Metilprednisolona EV: El protocolo utilizó 500 mg diluidos en 100 cc de SSN al 0,9% para administrarse en 30 minutos cada semana durante 6 semanas, y luego 250 mg cada semana durante 6 semanas (duración total 12 semanas).

Metilprednisolona oral: El protocolo utilizó 72 mg/día durante 2 semanas, luego 64 mg/día por 2 semanas, luego 56 mg/día durante 2 semanas más, con una disminución de la dosis de 8 mg por semana por 6 semanas más (duración total 12 semanas).

Adherencia al manejo: No se reportaron pérdidas en el seguimiento.

EFFECTS OF PULSE METHYLPREDNISOLONE AND ORAL METHYLPREDNISOLONE TREATMENTS ON SERUM LEVELS OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN GRAVES' OPHTHALMOPATHY. Akarsu E y cols.³¹

Efecto de la intervención: Se reportó una respuesta positiva en la escala de actividad en 16

de 18 pacientes del grupo A (EV) 88% y en 10/15 pacientes (66%) del grupo B (oral) a las 4 semanas de tratamiento ($p=0,0001$). Por el contrario, a la semana 24 el efecto fue similar en los 2 grupos. Al evaluar el efecto en el grosor de los músculos extra-oculares, hubo una mejoría significativa en ambos grupos desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24, con una mayor mejoría en el grupo A ($p<0,001$). En la proptosis, hubo un efecto favorable en el 77% de los pacientes en el grupo A y del 60% en grupo B después de 24 semanas de seguimiento ($p<0,0001$). Aunque ambos grupos mejoraron en la semana 24 con respecto a la línea de base.

Eventos adversos durante la administración y seguimiento: No fueron reportados.

Dosis y duración del tratamiento:

Metilprednisolona EV: El protocolo utilizó 500 mg cada semana durante 6 semanas, y luego 250 mg cada semana durante 6 semanas (duración total: 12 semanas)

Metilprednisolona oral: El protocolo utilizó 72 mg/día durante 2 semanas; con una disminución de la dosis de 8 mg por semana hasta completar 12 semanas (duración total: 12 semanas).

Adherencia al manejo: no reportaron pérdidas en el seguimiento.

DISCUSIÓN:

La evidencia disponible en cuanto a la eficacia del uso de esteroides orales y EV de manera comparativa para el tratamiento de la OT se basa en ensayos clínicos disponibles desde el año 2005. Los ensayos clínicos abarcan en el reclutamiento un número menor de 70 pacientes. Se encuentran en ellos algunas debilidades metodológicas; por ejemplo, a pesar de la aleatorización, ninguno de ellos fue doble ciego. De los 4 estudios que tiene en cuenta la presente revisión, todos incluyeron pacientes con OT que estaban en estado de "eutiroidismo" (de haber sido necesario, recibían manejo con anti-tiroideos). Se evaluó la oftalmopatía desde el punto de vista clínico, con evaluaciones detalladas por oftalmólogos y estudios de imagen adicionales como ultrasonido,

tomografía axial computarizada, y en algunos casos, con resonancia nuclear magnética. Se estudió además en los pacientes la presencia de anticuerpos séricos. Todos los pacientes que se trataron con esteroides tuvieron un puntaje mayor a 4 en la escala de actividad de oftalmopatía y se clasificaron en grado moderado a severo. En todos los estudios predominó el género femenino. En uno de ellos, el 96% de los pacientes fueron mujeres. El promedio de edad encontrado estuvo entre los 30-48 años ²⁶⁻³¹. La aplicación del esteroide EV en 3 de los estudios se realizó con el siguiente esquema:

- Metilprednisolona: 0,5 g cada semana por 6 semanas, luego 0,25 g semanales por 6 semanas. Con una dosis acumulada de 4,5 gramos.

En los esquemas de manejo oral se utilizó prednisona, prednisolona y metilprednisolona, los esquemas de dosis planteados fueron:

- Prednisona oral: 60 mg/día por 2 semanas, luego 40 mg/día por 2 semanas, luego 30 mg/día por 4 semanas, posteriormente 20 mg/día por 4 semanas más, luego 10 mg/día por 2 semanas, para luego pasar por 5 mg/día por una semana, y finalmente 5 mg intercalados cada 24 horas por 1 semana (esquema de 16 semanas) ²⁶.
- Prednisolona 100 mg/día, reduciendo 10 mg por semana (esquema de 12 semanas) ²⁹.
- Metilprednisolona oral: 72 mg/día durante 2 semanas, luego 64 mg/día durante 2 semanas, luego 56 mg/día durante 2 semanas más, con una disminución de la dosis de 8 mg por semana por 6 semanas (esquema de 12 semanas) ³⁰.
- Metilprednisolona oral: 72 mg/día durante 2 semanas, después de lo cual se redujo la dosis de 8 mg cada 2 semanas hasta completar 12 semanas ³¹.

En general, los tratamientos tuvieron una duración de 12 semanas y se realizaron seguimientos hasta por seis meses.

Efecto de la intervención:

Para determinar el efecto del uso de corticoides en el tratamiento de la OT, todos los estudios analizaron múltiples variables en el transcurso del tiempo: Escala de actividad, diplopía, grado de proptosis, agudeza visual, espesor de músculos extra-oculares, presión intraocular y diplopía, entre otros. Y fue el porcentaje de mejoría en dichas variables lo que determinó la eficacia del tratamiento; en todos los estudios los pacientes tratados con esteroide oral o EV presentaron mejoría en el puntaje en la escala de actividad y en otras de las variables estudiadas, con diferencias estadísticamente significativas con respecto al puntaje antes del inicio del tratamiento en ambos grupos. En uno de los estudios no se mostraron diferencias entre los grupos estudiados respecto a la necesidad de tratamientos adicionales luego de la administración de esteroides. En otro estudio la diferencia en la eficacia del tratamiento fue estadísticamente significativa (77% vs 51%) en favor del grupo que recibió metilprednisolona EV²⁹. Otro estudio ratificó estos hallazgos, con una mejor respuesta en el 72% de los pacientes del grupo EV versus un 49% del grupo que recibió terapia oral³⁰. Las diferencias fueron notorias en favor del esteroide EV en cuanto a la evaluación de la proptosis, puntaje de actividad y agudeza visual.

Eventos adversos:

En el primer estudio (de los cuatro seleccionados) no se reportaron eventos adversos serios durante la intervención; hubo ganancia de peso en ambos grupos, sin diferencias en la densidad mineral ósea. Sin embargo, no se mostraron los resultados²⁶.

En dos de los estudios se evaluaron y se presentaron los datos de los eventos adversos; en general, se concluyó que los esteroides fueron bien tolerados, pero hubo mayor porcentaje de pacientes con eventos adversos en el grupo que recibió el esteroide oral, siendo los más frecuentes la ganancia de peso superior a 3 kg, la disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar, depresión, hipertensión y neuropatía óptica, sin encontrarse diferencias en los efectos gastrointestinales. En los pacientes

que recibieron metilprednisolona EV fueron más frecuentes las palpitaciones y un aumento en la sensación de calor corporal el día de la aplicación del medicamento. No se reportaron pérdidas en la realización de los estudios y hubo una buena adherencia al manejo^{29,30}. No se dispone de datos a largo plazo del impacto hepático en el uso del esteroide en las dosis establecidas, y los datos son muy escasos acerca de si existen diferencias significativas con el uso de esteroides EV diferentes a la metilprednisolona, por ejemplo, dexametasona³².

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Los pacientes con OT que reciben manejo farmacológico, bien sea con esteroide oral o EV, presentan una mejoría clínica con respecto a sus hallazgos antes del inicio del tratamiento. La evaluación de los pacientes que van a recibir esteroides para el manejo de la OT debe ser integral y multidisciplinaria. Los pacientes incluidos en los estudios tienen una severidad de la enfermedad ocular clasificada como moderada a severa, con un puntaje en dicha escala mayor a 4, por lo que los resultados aquí presentados no deben ni pueden aplicarse para aquellos con un puntaje de severidad menor. Los pacientes con OT que reciben tratamiento con metilprednisolona EV, comparados con los que reciben tratamiento con prednisona o metilprednisolona oral, tienen un mayor porcentaje de mejoría de la OT en los parámetros evaluados; además, esta mejoría se observa en una forma más temprana. Los pacientes que reciben terapia con esteroide para OT, requieren un seguimiento estricto para detectar los posibles eventos adversos relacionados con el uso de corticoides. Estos eventos adversos son menores en los que reciben metilprednisolona por vía EV. El esquema de aplicación de metilprednisolona EV, según 3 de los 4 estudios revisados (y probablemente el más aceptado) es de 0,5 g cada semana por 6 semanas, luego 0,25 g cada semana por 6 semanas, con una dosis acumulada de 4,5 gramos en 12 semanas.

Implicaciones para la investigación:

Se requieren estudios adicionales para determinar de forma clara la dosis mínima y el tiempo mínimo

necesarios para la administración de corticoides en los pacientes con OT.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los revisores no manifiestan conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:687-696.
2. Li H, Want T. The autoimmunity in Graves' disease. *Front Biosci* 2013;1:782-787.
3. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:229-248.
4. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *NEJM* 2009;360:994-1001.
5. Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *NEJM* 2010;362:726-738.
6. Yang M, Perros P. Management plan and delivery of care in Graves' ophthalmopathy patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:303-311.
7. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14:747-793.
8. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *NEJM*.1989;321:1353-1359.
9. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:8-12.
10. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5910-5915.
11. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R, Fallahi P. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997;7:579-585.
12. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics* 2011;12:564-575.
13. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006;154:511-517.
14. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18:333-346.
15. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:323-328.
16. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *BMJ*1988; 297:1574-1578.
17. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:229-237.
18. Kubota S, Ohye H, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Amino N, Kuma K, Miyauchi A. Effect of high dose methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone administration on the production of anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in Graves' disease. *Endocr J* 2005;52:735-741.
19. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3562-3567.
20. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-199.
21. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:320-332.
22. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:325-337.
23. Weinstein RS: Glucocorticoid-induced osteoporosis

- and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North A* . 2012;41:595-611.
24. Lukert BP. Editorial: glucocorticoid replacement-how much is enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:793-794.
25. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3954-3961.
26. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loytyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Valimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:316-321.
27. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001;24:152-158.
28. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:398-402.
29. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-5240.
30. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J. Clin Pract* 2007;61:45-51.
31. Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Kurtul N. Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:118-124.
32. Rajeev P, Sanjay S, Manish G, Pushpaltha A, Rajiv T, Keshavkumar G. Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:S157-S159.

TRABAJOS ORIGINALES

RIESGO DE DIABETES EN UNA COMUNIDAD RURAL DEL MUNICIPIO SOTILLO. ESTADO MONAGAS. VENEZUELA.

Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Jesús David Brito-Núñez, Carla M Ruiz-Rendón.

Escuela de Ciencias de la Salud Dr. "Francisco Battistini Casalta", Universidad de Oriente (UDO)- Núcleo Bolívar, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 167-176

RESUMEN:

Objetivo: Determinar el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, en la comunidad rural de Apostadero, Municipio Sotillo. Estado Monagas. Venezuela.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en Enero de 2013. Universo conformado por 163 personas mayores de 18 años. Se tomaron medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal [IMC], y circunferencia abdominal), glicemia capilar, tensión arterial y se aplicó la encuesta FINDRISC para estimar riesgo de diabetes en 10 años.

Resultados: De una muestra de 41 voluntarios, 25 (61%) eran de género femenino y 16 (39%) de masculino. El promedio de IMC fue $28,08 \pm 5,69$, la prevalencia de sobrepeso fue de 24,4% y de obesidad de 36,6%. El género femenino fue más afectado con IMC promedio de $29,52 \pm 6,04$ vs masculino $25,84 \pm 4,37$ ($p < 0,05$). La prevalencia de pre-hipertensión fue de 31,7% y la de hipertensión arterial fue de 53,7%. La glicemia capilar media fue de $93,63 \pm 12,18$ mg/dL y en cuanto al género no hubo diferencias significativas ($p = 0,17$), la prevalencia de alteración de glicemia en ayunas fue de 24,4% y de Diabetes mellitus tipo 2 de 4,9%. El 21,95% de los encuestados estaban en alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, siendo las mujeres las más afectadas significativamente ($p = 0,047$).

Conclusión: La población tiene un elevado riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en 10 años, siendo las féminas las más vulnerables.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, obesidad, pre-hipertensión, hipertensión.

ABSTRACT:

Objective: To determine the risk of type 2 diabetes in the rural community of Apostadero, Sotillo Municipality. Monagas State. Venezuela.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study in January 2013 was performed. The universe was composed of 163 people over 18 years. Anthropometric measurements (weight, height, body mass index [BMI] and waist circumference), capillary glucose and blood pressure were taken. The FINDRISC survey was used to estimate the risk of diabetes in 10 years.

Results: From a sample of 41 volunteers, 25 (61%) were female and 16 (39%) male. The mean BMI was 28.08 ± 5.69 , the prevalence of overweight was 24.4% and obesity was 36.6%. Female gender was more affected with an average BMI of 29.52 ± 6.04 vs 25.84 ± 4.37 in men ($p < 0.05$). The prevalence of prehypertension was 31.7% and that of hypertension was 53.7%. The mean capillary blood glucose level was 93.63 ± 12.18 mg/dL without gender differences; the prevalence of impaired fasting glucose was 24.4% and type 2 diabetes mellitus of 4.9%. High risk of developing type 2 diabetes mellitus was observed in 21.95% of the participants, women being the most affected ($p = 0.047$).

Conclusion: The population has a high risk of developing type 2 diabetes within 10 years, being women the most vulnerable.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, obesity, prehypertension, hypertension.

Artículo recibido en: Febrero 2014. Aceptado para publicación en: Julio 2014.

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 forma parte del grupo de enfermedades crónicas no transmisibles¹. Desde 1971, es considerada una epidemia²; según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres. La OMS prevé que las muertes por diabetes se dupliquen entre 2005 y 2030³.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica donde existe resistencia periférica a la insulina conllevando a un aumento anormal de los niveles de glucosa sanguínea^{4,5} con la posterior aparición de las complicaciones micro/macroangiopáticas y neuropáticas⁶⁻⁸. Los órganos especialmente afectados son ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos³⁻¹⁰. Una de las formas de abordaje de esta enfermedad es hacer prevención primaria en las personas con riesgos de desarrollar la enfermedad, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, del inglés, International Diabetes Federation) estos riesgos son la edad avanzada, antecedentes familiares de diabetes, sedentarismo, sobrepeso/obesidad, insulinoresistencia, y la etnicidad¹¹.

En cuanto a la edad como factor de riesgo son muchos los estudios que señalan que a mayor edad, mayor es la susceptibilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2^{12,13}, dicha susceptibilidad aumenta cuando el individuo tiene alguna predisposición genética¹⁴⁻¹⁶, lo que condiciona la aparición de enfermedades cardiovasculares en edades más tempranas¹⁷.

El sedentarismo también juega un papel importante en la aparición de la diabetes¹⁸, según datos del estudio NHANES 2003-2006, los individuos sedentarios tienen mayor riesgo cardiometabólico¹⁹, ahora bien, este grupo de personas sedentarias tienden a tener sobrepeso u obesidad, que actualmente es considerado un problema de salud pública por la alta prevalencia con la que cada vez se reporta²⁰⁻²². La OMS estima

que el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal²³. Según la OMS las mayores cifras de prevalencia del sobrepeso y la obesidad se registraron en la Región de las Américas (sobrepeso: 62% en ambos sexos; obesidad: 26%) y las más bajas, en la Región de Asia Sudoriental (sobrepeso: 14% en ambos sexos; obesidad: 3%). En Venezuela la prevalencia de obesidad es de 26,6% en hombres y 34,8% en mujeres, en comparación con Estados Unidos donde la obesidad es de 30,2% en hombres y 33,2% en mujeres²⁴. El sobrepeso/obesidad son considerado como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular²⁵ y ésta se diagnostica por medio del Índice de Masa Corporal (IMC); otra forma de diagnosticar obesidad es a través del perímetro abdominal que para América latina el punto de corte es de 90cm para las mujeres y 94cm para los hombres²⁶. Este exceso de tejido adiposo condiciona la aparición de diabetes mellitus tipo 2, en parte debido a la disminución de los niveles de adiponectina²⁷, a la resistencia a la leptina²⁸ y la elevación de citoquinas pro-inflamatorias²⁹, lo que condiciona la aparición de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2³⁰.

La encuesta FINDRISC, fue creada por la Sociedad de Diabetes de Finlandia con la finalidad de poder estimar el riesgo de diabetes, el primer estudio publicado de esta encuesta fue en el año 2003, realizado en varias ciudades de Finlandia, incluyó 4.746 sujetos con edades de 25-64 años, mostrando una sensibilidad de 81% y especificidad de 76% para predecir la aparición de diabetes en 10 años, por medio de la utilización de variables clínicas no invasoras³¹.

En vista de que cada vez son mayores los casos reportados de diabetes mellitus en el mundo y poco ha sido su estudio en comunidades rurales, se hace necesario la realización del presente trabajo, cuyo objetivo es determinar el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, en la comunidad rural de Apostadero, Municipio Sotillo, Estado Monagas, Venezuela, constituyendo así, el primer estudio de este tipo que se realiza en esa comunidad, y de esta manera identificar los

grupos de personas con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo y de corte transversal.

Lugar y fecha del estudio: Se llevó a cabo en la comunidad rural de Apostadero, Municipio Sotillo, Estado Monagas. Venezuela. Enero 2013.

Universo y muestra: El universo estuvo representado por 163 personas mayores de 18 años, según el censo realizado en la localidad en noviembre de 2012. La muestra estuvo formada por todos aquellos individuos que firmaron su consentimiento informado, quisieron participar en el estudio, y que cumplieron con el criterio de inclusión, ser mayor de 18 años, y con los criterios de exclusión, personas con diagnóstico previo de diabetes, menores de edad y embarazadas.

Método de recolección de datos: Se midieron los parámetros antropométricos tales como peso, talla, IMC circunferencia abdominal. El IMC se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2), un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ determina sobrepeso y ≥ 30 obesidad²³. El instrumento utilizado para medirlos fueron cinta métrica maleable no extensible, balanza marca Camry con capacidad para 130 kg. Para cuantificar la presión arterial se utilizaron esfigmomanómetros de aneroide debidamente calibrados de marca 4 care, dichos valores fueron clasificados según las recomendaciones del Joint National Committee 7 (JNC7)³².

La cuantificación de los niveles de glicemia capilar en ayuno de 8 horas se hizo con un glucómetro digital marca SUMASENSOR modelo SXT. La glicemia capilar es una forma aceptada por la OMS y la Asociación Americana de Diabetes (ADA, del inglés, American Diabetes Association)³³; para efectos de este estudio se consideró como alteración en la tolerancia a la glucosa valores de 100-126 mg/dl en ayunas. Para el diagnóstico de Diabetes

mellitus (DM) tipo 2, valores de glicemia al azar $\geq 200 \text{ mg}/\text{dl}$ en presencia de síntomas de DM (poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida de peso inexplicada) y Glicemia en ayunas (al menos durante 8 horas) $\geq 126 \text{ mg}/\text{dl}$ ^{4,5}. No se realizó en estos pacientes la sobrecarga oral de glucosa, solo se tuvo en cuenta la glicemia en ayunas.

Se aplicó el test FINDRISC para estimar el riesgo de desarrollar diabetes en 10 años, ya que este ha sido un test que ha sido validado y aprobado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) y que permite detectar individuos con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2^{34,35}; los parámetros que se determinan en esta encuesta son:

1. Edad: Una edad menor a 45 años da un puntaje de 0, de 45-54 años: 2 puntos, 55-64 años: 3 puntos.
2. Índice de masa corporal ($\text{peso kg}/\text{talla}^2$): Menor de 25: 0 puntos, entre 25-30: 1 punto, mayor de 30: 3 puntos.
3. Perímetro de cintura: Hombres: $<94 \text{ cm}$: 0 puntos, entre 94-102 cm: 3 puntos, $>102 \text{ cm}$: 4 puntos. Mujeres: $<80 \text{ cm}$: 0 puntos, entre 80-88 cm: 3 puntos, $>88 \text{ cm}$: 4 puntos.
4. Realización de actividad física en el trabajo y/o en el tiempo libre al menos 30 minutos: Sí: 0 puntos, No: 2 puntos.
5. Frecuencia consumo de verduras o frutas: Cada día: 0 puntos. No cada día: 1 punto.
6. Consumo de medicamentos para la presión arterial: No: 0 punto. Sí: 1 punto.
7. Antecedentes personales de hiperglicemia (por ejemplo, un control médico, durante una enfermedad o durante el embarazo): No: 0 puntos. Sí: 5 puntos.
8. Familiares allegados u otros parientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo

2: No: 0 puntos. Si: abuelos, tía, tío, primo hermano (no padres, hermanos o hijos): 3 puntos. Si: padres, hermanos o hijos: 5 puntos.

Interpretación de la puntuación: se considera como riesgo Bajo <7 puntos: 1 de cada 100 personas desarrollará la enfermedad; Ligeramente elevado 7-11 puntos: 1 de cada 25 personas desarrollará la enfermedad; Moderado 12-14 puntos: 1 de cada 6 personas desarrollará diabetes mellitus tipo 2; Alto y Muy Alto >14 puntos: 1 de cada 3 personas desarrollará la enfermedad³⁵.

Análisis estadístico: Los datos fueron agrupados y procesados por medio del programa estadístico SPSS 19 para Windows, se analizaron por estadística descriptiva como la media, desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas. Para la subdivisión de los grupos etarios se utilizó la mediana como punto de corte. Se aplicó la prueba Z de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de T de student para variables continuas, y chi cuadrado, para variables categóricas considerando como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

De una muestra de 41 voluntarios, 25 (61%) eran de género femenino y 16 (39%) de masculino. La edad promedio fue de $40,68 \pm 16,82$ años. El promedio del IMC fue de $28,08 \pm 5,69$. El IMC fue significativamente mayor en el sexo femenino ($29,52 \pm 6,04$) en comparación con el masculino ($25,84 \pm 4,37$; $p < 0,05$). En cuanto a los niveles de glicemia, se encontró que en promedio tenían $93,63 \pm 12,18$ mg/dl, con respecto a género los niveles de glicemia en ayunas para las mujeres fueron de $91,24 \pm 8,99$ mg/dl y los hombres de $97,38 \pm 15,55$ mg/dl, sin diferencias significativas.

La prevalencia de sobrepeso fue de 24,4% (n=10) y de obesidad de 36,6% (n=15), siendo ésta última mayor en pacientes con edades comprendidas entre 40-72 años con 45% (n=9),

no hubo diferencias significativas ($p=0,54$). La frecuencia de obesidad abdominal fue significativamente mayor ($p=0,04$) en individuos con edades comprendidas entre 40-72 años, en el 70% (n=14) de los casos. La prevalencia de hipertensión arterial fue de 53,7% (n=22), pre-hipertensión fue de 31,7% (n=13), donde el 70% (n=14) de las personas estudiadas con edad comprendida entre 40-72 años presentó hipertensión arterial, en contraste con aquellos menores a 40 años sólo el 38,1% (n=8) de ellos presentó hipertensión arterial, sin diferencias significativas por edad ($p=0,12$). En cuanto a los niveles de glicemia en el grupo etario de 40-72 años se encontró que el 10% (n=2) tenía diabetes mellitus, la alteración de la glucosa en ayunas se encontró en similar proporción a quienes presentaron glicemia normal con 45% (n=9), a diferencia de los individuos con edades de 18-39 años que tuvieron glicemia normal en el 95,24% (n=20) de los casos, encontrándose diferencias estadísticas significativas. Tabla II.

En cuanto al género, la prevalencia de obesidad abdominal, IMC, presión arterial, y niveles de glicemia se observan en la fig. 1, siendo el género femenino quien presentó mayor frecuencia de obesidad abdominal de forma significativa ($p=0,02$).

En lo que corresponde al test FINDRISC, en promedio se obtuvo un puntaje de $9,73 \pm 5,12$, presentando el género femenino un mayor puntaje ($11,44 \pm 4,77$) con respecto al masculino ($7,06 \pm 4,59$), diferencia que fue significativa ($p=0,006$) Tabla I.

La estimación de la escala de riesgo en general se observa en la tabla III, donde el 34,15% (n=14) presentaron bajo riesgo, el 31,71% (n=13) presentaron un riesgo ligeramente elevado, 12,20% (n=5) tuvo riesgo moderado y el 21,95% (n=9) presentó un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2 en 10 años. El riesgo específico por género y edad se observa en la figura 2. Se encuentran diferencias significativas en cuanto a género, donde el femenino fue el más vulnerable ($p=0,047$).

Tabla I. Valores promedios de variables antropométricas, presión arterial, glicemia y puntaje FINDRISC de acuerdo a sexo. Apostadero. Municipio Sotillo, Estado Monagas. Venezuela.

Variable	Sexo				Valor p*
	Femenino		Masculino		
	Media	±DE	Media	±DE	
Peso	74,88	19,20	70,56	11,68	0,42
Talla	1,57	0,09	1,65	0,06	0,008
IMC	29,52	6,04	25,84	4,37	0,42
Circunferencia Abdominal	93,76	14,41	88,41	13,60	0,24
PAS	133,20	19,30	129,38	22,05	0,56
PAD	85,80	13,67	84,38	17,11	0,77
Glicemia	91,24	8,99	97,38	15,55	0,17
Puntaje FINDRISC	11,44	4,77	7,06	4,60	0,006

*Según Prueba t-student para variables independientes

Tabla II. Características antropométricas, presión arterial y niveles de glicemia de la comunidad rural de Apostadero, según grupo etario, Municipio Sotillo, Estado Monagas. Venezuela.

Índice de masa corporal	Edad (años)				Total	Chi ² (valor p)	
	18-39		40-72				
	N	%	N	%			N
Normal	9	42,86	7	35,00	16	39,02	1,22 (0,54)
Sobrepeso	6	28,57	4	20,00	10	24,39	
Obesidad	6	28,57	9	45,00	15	36,59	
Total	21	100,00	20	100,00	41	100,00	
Obesidad Abdominal							
No obeso	13	61,90	6	30,00	19	46,34	4,19 (0,04)
Obeso	8	38,10	14	70,00	22	53,66	
Total	21	100,00	20	100,00	41	100,00	
Presión arterial							
Normal	4	19,05	2	10,00	6	14,63	4,20 (0,12)
Pre-hipertenso	9	42,86	4	20,00	13	31,71	
Hipertensión arterial	8	38,10	14	70,00	22	53,66	
Total	21	100,00	20	100,00	41	100,00	
Niveles de glicemia							
Normal	20	95,24	9	45,00	29	70,73	12,56 (0,002)
Alteración de Glucosa en ayuna	1	4,76	9	45,00	10	24,39	
Diabetes Mellitus	0	0,00	2	10,00	2	4,88	
Total	21	100,00	20	100,00	41	100,00	

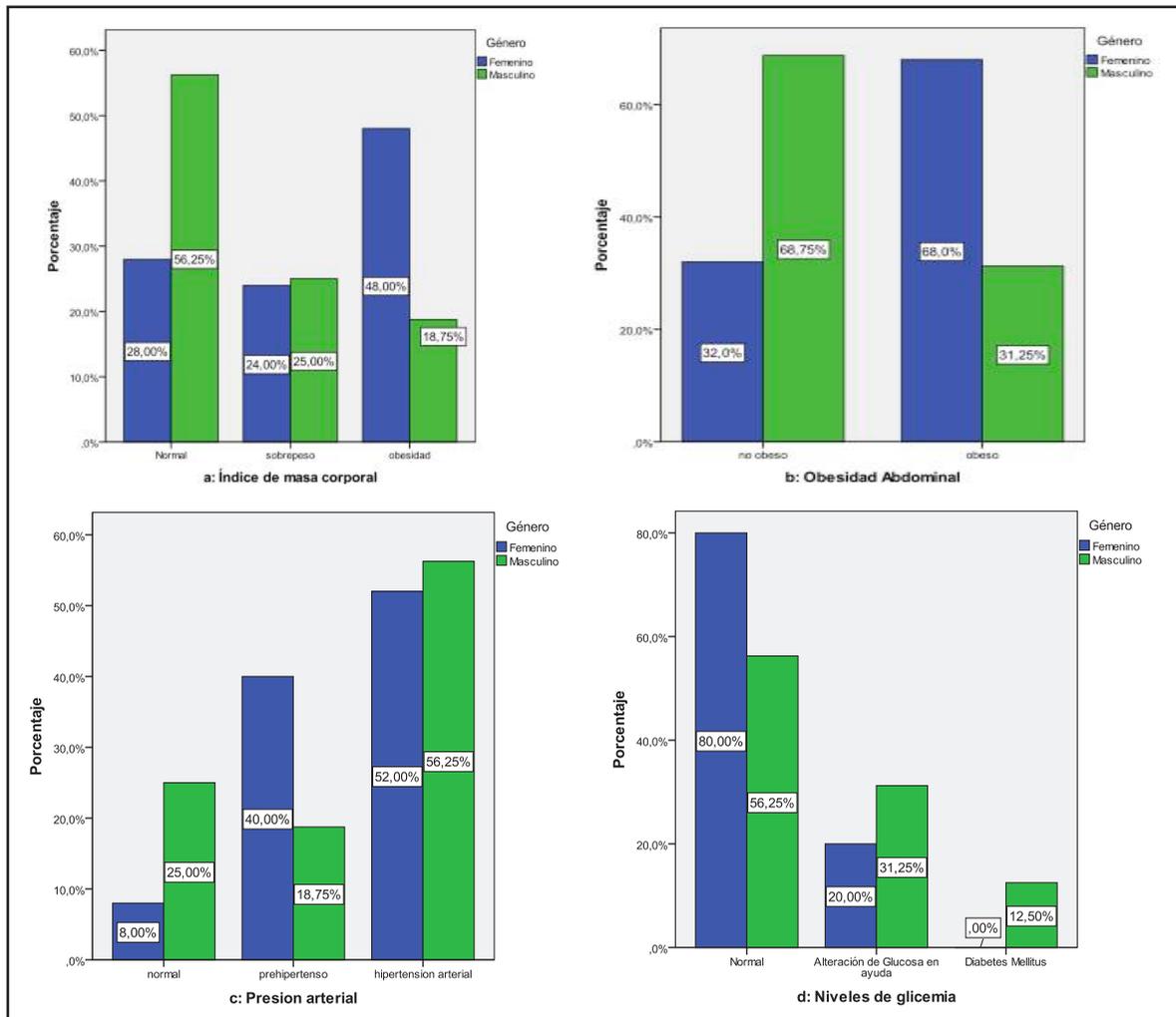


Fig. 1: Características antropométricas, presión arterial y niveles de glicemia de la comunidad rural de Apostadero, según género, Municipio Sotillo, Estado Monagas. Venezuela. *p=0,02

Tabla III. Escala de Riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2 en 10 años, según test FINDRISC, Apostadero Municipio Sotillo-Estado Monagas Venezuela.

Riesgo global de diabetes Findrisc	Frecuencia	Porcentaje
<7 Bajo	1 de cada 100 personas desarrollará la enfermedad	14 34,15
7-11 Ligeramente Elevado	1 de cada 25 personas desarrollará la enfermedad	13 31,71
12-14 Moderado	1 de cada 6 personas desarrollará la enfermedad	5 12,20
>14 Alto y muy alto	1 de cada 3 personas desarrollará la enfermedad	9 21,95
Total	41	100,00

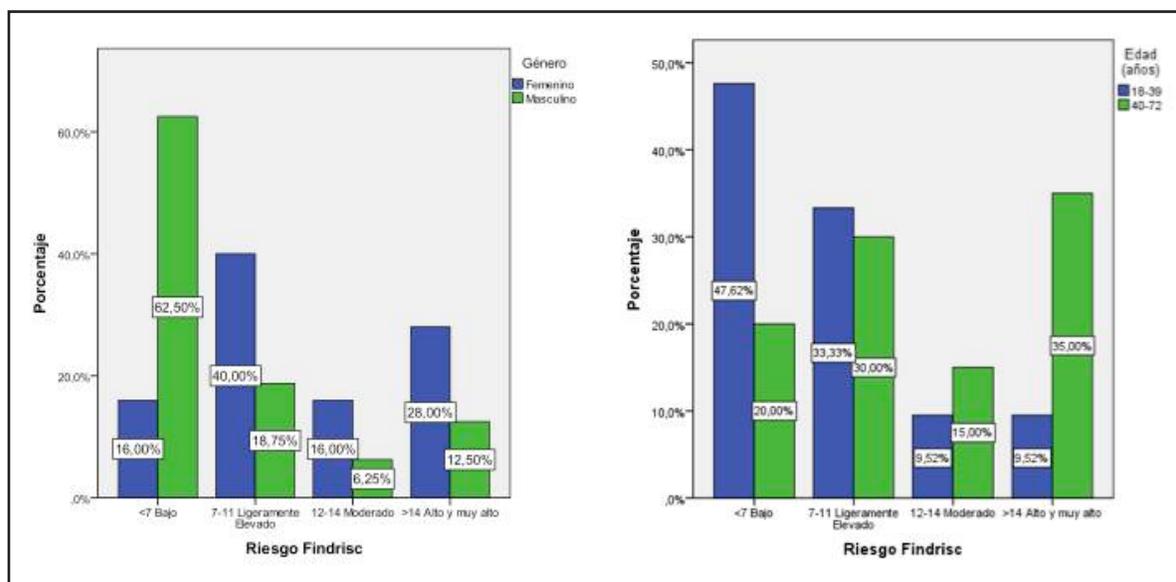


Fig. 2: Riesgo Findrisc de desarrollar Diabetes tipo 2 en 10 años, según género (a) y edad (b) test FINDRISC, Apostadero Municipio Sotillo-Estado Monagas Venezuela. *p=0,047

DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano de la diabetes mellitus tipo 2 y el control de los factores de riesgo cardiovasculares reduce las complicaciones ateroscleróticas⁷. En esta muestra, la obesidad, uno de los factores de riesgo en estudio, mostró una prevalencia de 36,6%, siendo el género femenino el más afectado con un 48%. Es de notar que la muestra estudiada en promedio tenía sobrepeso con un IMC de 28,08, siendo el género femenino el más afectado, en forma significativa, resultados similares a los reportados en otros trabajos donde el género femenino es el más vulnerable³⁶⁻³⁸.

En esta investigación se encontró una alta frecuencia de hipertensión y pre-hipertensión arterial constituidos por el 53,7% (n= 22) y 31,7% (n= 13) de la muestra estudiada respectivamente. Según los datos de las guías latinoamericanas de hipertensión, la mayor prevalencia la tiene Venezuela con un 33% más baja a la reportada en este estudio³⁹, lo cual puede ser atribuido a que la muestra estudiada es menor en comparación a la estudiada en las guías latinoamericanas de hipertensión.

De acuerdo al grupo etario, la frecuencia de pre-

hipertensión fue mayor en el grupo comprendido entre 18-39 años, mientras que la hipertensión arterial se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 40-72 con 70%; estos resultados coinciden con otros estudios, como el realizado en los EE.UU, por el Centro Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, 1999-2004), tras una encuesta realizada, encontrando una prevalencia de hipertensión arterial (HTA) del 60% en los encuestados entre 60 y 69 años de edad, esta prevalencia creció al 72% para los encuestados entre 70 y 79 años, y al 77 % para los mayores de 80⁴⁰. Se observa una clara tendencia de hipertensión proporcional a la edad, condicionando así la aparición de enfermedades cardiovasculares en estos grupos etarios.

Cuando el IMC es ≥ 25 kg/m², se incrementa el riesgo de padecer hipertensión arterial, angina de pecho, diabetes mellitus, dislipidemia e insuficiencia cardíaca en ambos sexos⁴¹⁻⁴⁵. Se refiere un riesgo 10 veces mayor de desarrollar diabetes mellitus y 3 veces más riesgo de desarrollar coronariopatía^{46,47}.

Según los resultados obtenidos a través de la cuantificación de los niveles de glicemia capilar en ayuno de 8 horas, se observó una alteración de la tolerancia de la misma en el 24,39% de

los estudiados, y un 4,88% presentaron criterios de diabetes mellitus. Es de resaltar que este porcentaje correspondiente a diabetes mellitus fue exclusivamente representado por el género masculino y en el grupo etario de 40-72 años, de igual forma este grupo etario presentó el mayor porcentaje de HTA (70%), similar a lo afirmado en otros estudios donde a mayor edad, mayor es el riesgo de desarrollar diabetes e hipertensión^{13,48,49}.

De la totalidad de los individuos encuestados con el test FINDRISC, el 21,95% presentó una puntuación >14 (riesgo alto), lo que indica, según esta encuesta, que existe la probabilidad de que 1 de cada 3 individuos pueda desarrollar diabetes en el transcurso de diez años, cifra que fue más elevada en comparación a otros estudios realizados en España donde han reportado puntajes >14 en 19,5%⁵⁰ y 19,7%⁵¹ de los individuos.

La escala de riesgo FINDRISC mostró en el género femenino un 28% con un puntaje ≥ 15 siendo este el más afectado significativamente, frente a 12,5% obtenido en el género masculino ($p=0,047$), en contraste con el estudio desarrollado en España por Salinero y col en 2010 que reportaron un FINDRISC > 14 puntos en el 22,7% y 13,5% en mujeres y hombres respectivamente⁵¹, un riesgo un poco mayor en hombres.

De acuerdo a los grupos etarios en la escala FINDRISC, los más afectados con puntajes >14 se ubican en edades comprendidas de 40-72 años con un 35% de riesgo, dentro estos se estima que 1 de cada 3 personas desarrolle la enfermedad en 10 años. El estudio de Marín y col, realizado en Latino América entre 2008 y 2009 determinó que el riesgo FINDRISC va en ascenso de acuerdo a la edad⁵². Similar a lo encontrado en este estudio, donde los mayores de 40 años presentaron mayor riesgo.

Se concluye que en promedio, esta muestra de la población de Apostadero presentó sobrepeso, se encontró una elevada prevalencia de obesidad, siendo el género femenino el más afectado. Se observó una alta frecuencia de hipertensión (53,7%). El grupo etario con alteración de la glucosa en ayunas fue el de 46-59 años. Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 todos eran del género masculino y tenían edades avanzadas.

La población tiene un elevado riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, siendo las féminas las más vulnerables. Se recomienda realizar trabajos más exhaustivos que incluyan perfil lipídico e índice de resistencia a la insulina, para conocer y detectar mejor a los pacientes afectados, hacer prevención primaria y secundaria en ellos. Las autoridades competentes deben tomar las medidas necesarias para la educación y promoción de estilos de vida saludables en la población que presentó alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Se debe hacer seguimiento y tratamiento a las personas que presentaron sobrepeso, obesidad, pre-hipertensión, hipertensión arterial, alteración de la glicemia en ayunas y diabetes mellitus tipo 2 para así evitar que se presenten complicaciones de estas patologías. Se hace necesaria la recuperación del ambulatorio de la localidad para atender inicialmente las diversas patologías que se presentan en la comunidad.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS:

Al ciudadano Ernesto Castillo por su colaboración en ser mediador inicial en el contacto con la comunidad de Apostadero. A la comunidad por su receptividad en participar en el estudio. A todos gracias por tan cordial recibimiento y trato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Organización Panamericana de la salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Países de las Américas buscan prevenir 3 millones de muertes por enfermedades no transmisibles para 2025. Washington, D.C., 20 de septiembre de 2012. [en línea] disponible en URL: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7222%3Apaíses-de-las-américas-buscan-prevenir-3-millones-de-muertes-por-enfermedades-no-transmisibles-para-2025&catid=1443%3Anews-front-page-items&lang=es [citado 27 de diciembre 2012].
2. Vargas MA. Diabetes mellitus tipo 2: La epidemia. Diabetes Boletín #5. 2009: 4.
3. OMS. Diabetes. Nota descriptiva N° 312 . Septiembre

- de 2012. [en línea] disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> [citado 28 de diciembre 2012].
4. Patiño MJ, Hernández E. Diabetes mellitus: perspectiva epidemiológica e implicaciones clínicas. *Med Intern (Caracas)* 2011; 27: 7 – 22.
 5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34: S62-S69.
 6. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2867-2873.
 7. Wagenknecht L., Zaccaro D, Espeland MA, Karter A., O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003;23:1035-1041.
 8. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao A. Prospective investigation of autonomic nervous system function and development of type 2 diabetes: The Atherosclerosis risk in communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003;107:2190-2195.
 9. Podwall D, Gooch C. Diabetic neuropathy: Clinical features, etiology, and therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:55-61.
 10. Mora C, Macía ., Martínez A, Górriz JL, De Alvaro F, Navarro JF. Fisiopatología de la nefropatía Diabética. *Nefro Plus* 2008; 1:28-38.
 11. International Diabetes Federation. Risk Factor. [on line] available in URL: <http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors> [cited, January 18, 2013].
 12. Nazar A, Salvatierra B. Envejecimiento, calidad de vida y mortalidad temprana en hombres diabéticos. Una aproximación desde la perspectiva de género. *Pap. Poblac* 2010;16:68-92.
 13. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
 14. Cooke JN, Ng M, Palmer ND, An SS, Hester JM, Freedman BI. Genetic Risk Assessment of Type 2 Diabetes-Associated Polymorphisms in African Americans. *Diabetes Care* 2012; 35: 287-292.
 15. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881-885.
 16. Olaiz G, Rojas R, Aguilar CA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública Mex* 2007;49: s331-s337.
 17. Vargas ME, Souki A, Vega M, González CC, García M, Carrizo M. Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. *Diab Intern* 2011;3:29-35.
 18. Dunstan DW, Barr ELM, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B. Television viewing time and mortality The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2010;121:384-391.
 19. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EAH, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003–06. *Eur Heart J* 2011;32:590–597.
 20. Von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tjønneland A. Trend in obesity prevalence in european adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS ONE* 2011;6: e27455.
 21. Kumar Gupta D, Shah P, Misra A, Bharadwaj S, Gulati S, Gupta N. Secular trends in prevalence of overweight and obesity from 2006 to 2009 in urban Asian Indian adolescents aged 14-17 years. *PLoS ONE* 2011;6: e17221.
 22. Han JC, Lawlor LA, Kimm SYS. Childhood Obesity – 2010: Progress and Challenges. *Lancet* 2010;375: 1737–1748.
 23. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. Mayo de 2012. [en línea] Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> [citado 24 de enero de 2013].
 24. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales. 2012. Pp 34-37,108-119. [en línea] Disponible en URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ES_WHS2012_Full.pdf [citado 24 de enero de 2012].
 25. Michelotto de Oliveira MA, Martins RL, Machado EA, Santos de Moraes EB, de Carvalho T. Relación de indicadores antropométricos con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2010;94: 462-469.
 26. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, Uriza F, Gomez AM, Ponte CI. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:243–247.
 27. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-188.
 28. Myers MG, Leibel R., Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21: 643–651.

29. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111–2117.
30. Brito-Núñez NJ, Alcázar-Carett RJ. Obesidad y riesgo cardiometabólico. Revisión. *CIMEL* 2011;16:106-113.
31. Lindstrom J, Tuomilehto J. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725–731.
32. 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.
33. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:E61–E99.
34. Soringuer F, Valdús S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC. Validación del FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. *Estudio Pizarra. Med Clin (Barc)* 2012;138:371-376.
35. Tuomilehto Jaako. Cuestionario de FINDRISC, International diabetes Federation, [on line] available in URL: http://www.idf.org/webdata/docs/FINDRISC_Spanish.pdf [Cited, January 18 2013].
36. Arroyo P, Fernández V, Loría A, Pardío J, Laviada H, Vargas L. Obesidad, morfología corporal y presión arterial en grupos urbanos y rurales de Yucatán. *Salud Pública Méx* 2007; 49: 274-285.
37. López MJ, Soto A, Trigo M, Pértega S. Prevalencia de obesidad en un municipio rural gallego. *Cuadernos de atención primaria* 2012;18: 289-295.
38. Ruiz N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. Factores Cardiometabólicos en una Comunidad de Valencia, Venezuela. *Rev Salud Pública* 2009;11: <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642009000300007>.
39. Gress J, Sánchez R, Ayala M, Baglivo U, Velázquez C, Burlando G, Kohlmann O. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29: 117-144.
40. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1056-1065.
41. Burlando G, Sánchez R, Ramos F, Mogensen C, Zanchetti A, on behalf of the Latin American Experts Group. Latin American consensus on diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 2004; 22:2229–2241.
42. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115:1067–1074.
43. Contreras F, Rivera M, Vázquez F, Yanez C, De la Parte M, Velasco M. Diabetes e hipertensión arterial, aspectos clínicos y terapéuticos. *AVFT* 2000;19:15-19.
44. Wilson PWF, D'Angostino RB, Sullivan L. Overweight and obesity as determinant of cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2002;1867-1872
45. Monteiro CA, Moura E, Conde W, Popkin B. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Org* 2004;82:940-946.
46. Nathan D, Buse J, Davidson M, Heine R, Holman R. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1970.
47. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347:305-313.
48. Raraz J, Raraz O, Dámaso, BC. Hipertensión en el personal administrativo de una universidad pública de Huanuco, 2009 *CIMEL* 2011;1:26-31.
49. Quesada O. La obesidad en el continuum de la enfermedad cardiovascular. *Actualización Medica Periódica* 2006; 64:1-13.
50. Hernando-Martínez MF, Vera-Cortés, ML, Vilanova, MA, Galán-Cid, ML. La diabetes se puede prevenir. Campaña de Sensibilización Ciudadana en la Comunidad de Madrid. Fundación para la Diabetes. Abril de 2008. [en línea] disponible en URL: www.fundaciondiabetes.org [citado 20 enero de 2013].
51. Salinero-Fort MA, Carrillo-de Santa Pau P, Abánades-Herranz JC, Dujovne-Kohan I, Cárdenas-Valladolid, J. Riesgo basal de Diabetes Mellitus en Atención Primaria según cuestionario FINDRISC, factores asociados y evolución clínica tras 18 meses de seguimiento. *Rev Clin Esp* 2010;210:448–453.
52. Marín MC, Salaverría V, Calle JR. Diabetes can be prevented: a 6-month campaign at. Fundación para la Diabetes. Madrid Septiembre 2008, Marzo 2009. [en línea] disponible en URL: www.fundaciondiabetes.org [citado el 18 Abril de 2013].

VALORES DE INSULINA BASAL Y POST CARGA DE GLUCOSA ORAL, HOMA-IR Y QUICKI, EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA. INFLUENCIA DEL SEXO Y ESTADIO PUBERAL (ESTUDIO CREDEFAR).

Magda Luna¹, Yajaira Zerpa¹, Yajaira Briceño¹, Roald Gómez¹, Nolis Camacho², Lenin Valeri¹, Mariela Paoli¹, Grupo de Trabajo CREDEFAR.

¹Unidad de Endocrinología. ²Unidad de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 177-190

RESUMEN:

Objetivo: Obtener valores de insulina basal, post carga de glucosa oral, HOMA-IR y QUICKI, y establecer su relación con el sexo y el estadio puberal en niños y adolescentes sanos del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Materiales y métodos: Participaron 922 sujetos de 9 a 18 años de instituciones públicas y privadas. Se recogieron datos antropométricos. Se determinaron glucemia e insulina (Quimioluminiscencia) en ayunas y 2 horas post carga de glucosa oral. Se calcularon los índices HOMA-IR y QUICKI. Se realizó la distribución percentilar de las variables por sexo y estadio puberal.

Resultados: El 51,6% eran de sexo femenino y el 48,4% masculino; el 52,7% de instituciones públicas y el 47,3% de privadas. El 20,4% era prepúber, el 18,3% se encontró en el estadio II de Tanner, el 11,8% en el III, el 16% en el IV y el 33,4% en estadio puberal V. Los valores de insulina y HOMA-IR fueron mayores en el sexo femenino. Los valores más altos se observaron en los estadios II, III y IV. La insulina 2 horas postcarga mostró sus máximos valores en los estadios IV y V. En nuestra población, se proponen valores altos (>pc95) de insulina en ayunas aquellos mayores de 9 mU/mL en el prepúber y de 12 mU/mL en el púber; de insulina 2 horas postcarga mayores de 35 mU/mL en el prepúber y de 65 mU/mL en el púber; de HOMA-IR mayores de 2 en el prepúber y de 2,5 en el púber. Se consideran disminuidos aquellos valores de QUICKI menores de 0,31 (<pc5).

Conclusiones: Se evidencia un aumento significativo en los valores de glucemia, insulina e índice HOMA-IR, y disminución del QUICKI, con el progreso del estadio puberal, que debe ser tomado en consideración al definir resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular en la población pediátrica. Nuestros valores son inferiores a los encontrados en la literatura.

Palabras clave: Insulino resistencia, insulino sensibilidad, niños sanos, adolescentes sanos, HOMA-IR y QUICKI.

ABSTRACT:

Objective: To obtain values of fasting insulin levels and 2 hours post glucose oral test, values of HOMA-IR and QUICKI and its association with sex and pubertal stages in healthy children and adolescents from the Libertador Municipality of Mérida, Venezuela.

Material and methods: We evaluated 922 students between 9 to 17,9 years from publics and private educational institutions. Anthropometric variables were taken. Fasting glucose and insulin and 2 hours post glucose oral test were measured, and the HOMA and QUICKI indexes were calculated. The percentile distribution of the studied variables according to sex and pubertal stages was performed.

Results: The 51.6% were female and 48.4% male; 52.7% were from public and 47.3% from private institution. According to Tanner Stages: 20.4% were Tanner I, 18.3% Tanner II, 11.8% Tanner III, 16% Tanner IV and 33.4% were Tanner V. Values of insulin levels and HOMA were higher in female sex. The higher levels were observed in stages II, III and IV. Insulin 2 hours post oral glucose test levels showed the highest values in Tanner stages IV and V. To our population, we propose more than 9 mU/mL as a high value (>pc95) of fasting insulin in the pre-pubertal stage and 12 mU/mL in pubertal stage; insulin 2 hours post glucose oral test higher than 35 mU/mL

Artículo recibido en: Abril 2014. Aceptado para publicación en: Agosto 2014.

Dirigir correspondencia a: Yajaira Zerpa de Miliani, Email: zerpay@hotmail.com

in the pre-pubertal and 65 mU/mL for the pubertal stage; HOMA-IR higher than 2 in the pre-pubertal and 2.5 in the pubertal stage. QUICKI levels under 0.31 (<pc5) are considered decreased.

Conclusions: We observed a significant increase in the glucose, insulin and HOMA-IR levels, and decrease in QUICKI levels, with the progress of pubertal stage, which should be taken into consideration when defining insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric population. Our values are lower than those found in the literature.

Keywords: Insulin resistance, insulin sensibility, healthy children and adolescents, HOMA-IR and QUICKI.

INTRODUCCIÓN

La insulina, es la hormona anabólica secretada por las células de los islotes pancreáticos de Langerhans, principal reguladora de los mecanismos de homeostasis en el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos¹⁻³. La sensibilidad a la insulina es muy variable entre los sujetos sanos, y esta variabilidad se expresa con la edad, la raza, grupos étnicos, el peso y la distribución de la grasa corporal; también en los estados fisiológicos como pubertad, gestación, puerperio y senectud².

Un incremento transitorio de la resistencia a la insulina (RI) es un componente normal del desarrollo puberal. Estudios del grupo de Moran y cols, usando el clamp euglicémico en 357 niños, demostraron que el aumento de la RI comienza temprano en la pubertad y se resuelve al final de la misma. Los factores involucrados en estos cambios puberales aún no han sido claramente definidos; los niveles de testosterona o estradiol no han mostrado asociación directa con los niveles de RI en esta etapa. Debido a que los niveles de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar de insulina tipo 1 (IGF-1) son mucho más elevados durante la pubertad que en la infancia o en la adultez, es posible que la RI de la pubertad normal se relacione a este eje. El IGF-1 estuvo significativamente relacionado a los valores de insulina durante el clamp euglicémico⁴.

Trevers y cols. en 1995 reportaron en adolescentes, que la sensibilidad a la insulina disminuye a medida que aumenta el índice de masa corporal (IMC); la mayor adiposidad en los varones coincide con un estadio de gónadas de Tanner II (G2) y en las hembras con telarquía III⁵. En los estadios de maduración sexual de los genitales (G) en los varones y de las glándulas mamarias (GM)

en las niñas, se ha reportado un aumento fisiológico de la RI al inicio de la pubertad (G2/GM2), más evidente en el sexo femenino, alcanzando un máximo en G3/GM3, mientras que en el estadio adulto (G5/GM5) es similar a los prepúberes^{6,7}.

Goran y Gower en el 2001⁸ y luego Vinner en el 2005⁹ establecieron algunos puntos de corte para insulinemia después de estudios en el estadio puberal. Determinaron para el estadio prepupal valores de insulinemia basal \leq a 15 uU/mL, para la pubertad media (estadio de Tanner II a IV) valores \leq a 30 uU/mL, y en el estadio postpuberal valores \leq a 20 uU/mL. Estos estudios establecen puntos de corte para insulina basal e índice HOMA-IR, pero no hay datos en relación a insulina post-carga de glucosa en niños y adolescentes. Otros investigadores han determinado niveles de corte para sus respectivos grupos poblacionales, a través de tablas con percentiles según sexo, edad y estadio puberal^{10,11}.

El término RI es invariablemente utilizado para describir una reducción estadística de la sensibilidad de la insulina de magnitudes variables cuando se compara con un grupo control^{12,13}, es un distintivo de la obesidad, y es la causa, o un factor asociado, al síndrome metabólico (SM), el cual predispone a enfermedad cardiovascular y diabetes¹⁴⁻¹⁷; dicho síndrome tiene una prevalencia que oscila entre 3,0 y 8,4% en los niños y adolescentes^{18,19}. La RI está asociada con otras condiciones clínicas, las cuales pueden o no estar asociadas con adiposidad incrementada; éstas incluyen síndrome ovárico poliquístico, esteatohepatitis no-alcohólica y la condición mucho más rara de lipodistrofia²⁰⁻²².

En el SM ninguna de las clasificaciones conocidas hasta la actualidad (ADA, IDF, ATP III) incluye la medición de los valores de insulina (en adultos

o niños) a pesar de ser una de las protagonistas principales en esta alteración metabólica, probablemente debido a los problemas con la estandarización de los diferentes métodos de determinación de insulina y la consecuente amplia variación intra e interensayo. Sin embargo, en la práctica clínica es común la medición de insulina basal, e incluso postprandial, para la definición de RI y SM, sin haber claridad en cuales deben ser los valores considerados normales en la población pediátrica, y sin hacer distinción entre la etapa prepuberal y puberal; es por esto, que nos planteamos determinar valores de referencia propios con distribución por percentiles según estadio puberal y puntos de corte de niveles de insulina basal, post-carga oral de glucosa y el índice de RI HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida.

MATERIALES Y MÉTODOS

SUJETOS:

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal. La muestra de este estudio formó parte del proyecto denominado "Evaluación del Crecimiento, Desarrollo y Factores de Riesgo Cardiometabólico en Escolares y Adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)", que se llevó a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) desde Marzo 2010 hasta Junio 2011, con la participación de los servicios de Endocrinología, de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil y de Nutrición Clínica. La población y muestreo fueron explicadas en publicación anterior del estudio CREDEFAR²³. Se obtuvo una muestra representativa de 927 niños y adolescentes de 9 a 18 años, provenientes de 8 instituciones públicas y 5 privadas del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, donde la escolarización es del 86%. Se incluyeron aquellos cuyos padres, luego de haber leído el folleto informativo, aceptaron su participación en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron 5 individuos, una embarazada, uno con diabetes tipo 1, dos con talla baja en tratamiento con hormona de crecimiento, y uno por tener los datos incompletos. La muestra definitiva fue de

922 sujetos, la cual es superior a la estimada para esta investigación, que fue de 50 sujetos por año de edad, esto es 450 individuos; para el cálculo se usaron los valores de referencia para insulina basal en población afroamericana prepuberal ($13,9 \pm 8,3$ $\mu\text{U/mL}$) propuestos por Goran y col, 2001⁸ y un error alfa de 0,05.

PROCEDIMIENTO

Una vez obtenida la autorización del Instituto Educativo correspondiente, los participantes se citaron con su representante al Laboratorio de Hormonas de la Unidad de Endocrinología del IAHULA para llevar a cabo el siguiente procedimiento: luego de un ayuno de 10 horas, se les tomó una muestra de sangre de la vena antecubital para la determinación inmediata de glucemia basal y una parte de la muestra se centrifugó y se almacenó a -20°C hasta el posterior procesamiento de la insulina; luego se les suministró una carga de glucosa oral (Glycolab®) a razón de 1,75 mg/kg de peso en 5 minutos, hasta una dosis máxima de 75 g de glucosa. Los participantes se mantuvieron en reposo; transcurridas dos horas se procedió nuevamente a tomar muestra de sangre de la vena antecubital para la determinación inmediata de glucemia y posterior de insulina. La insulina postcarga fue determinada en un subgrupo de 457 participantes que guardaron similar distribución por sexo, estadio puberal y estado nutricional al grupo completo. En el lapso de espera de dos horas comprendido entre una toma de muestra y la otra, se aplicó un cuestionario diseñado especialmente para la investigación, donde se tomaron datos demográficos y antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular. Se realizó examen físico que incluyó la determinación de peso, talla y se calculó el índice de masa corporal según la fórmula: $\text{IMC} = \text{peso}(\text{kg}) / \text{talla}(\text{m})^2$. Se consideró obesidad si el IMC era $> \text{pc } 97$, sobrepeso si era $> \text{pc } 90$ y $\leq \text{pc } 97$, normopeso si el IMC se encontraba entre $\text{pc } 10$ y 90 , y bajopeso si el IMC se encontró $< \text{pc } 10$ para la edad y sexo, según los estándares establecidos para nuestra población por Fundacredesa²⁴. Se realizó evaluación de caracteres sexuales femeninos (mamas y vello púbico) y masculinos (volumen testicular, longitud de pene y vello púbico) según

el caso, para la determinación del estadio puberal según los estándares de referencia internacional de Tanner.

MÉTODOS

Los participantes se pesaron utilizando una balanza estándar bien calibrada, en posición firme, con los brazos a ambos lados del cuerpo y la vista al frente. La talla se determinó con el promedio de tres medidas realizadas con el estadiómetro de Harpenden. En el Laboratorio de Hormonas del IAHULA se realizó la determinación de la glucemia por método enzimático colorimétrico de glucosa hexoquinasa con reactivos de la casa comercial SIEMENS, en el equipo HITACHI 901. La insulina se procesó por inmunoensayo con marcador quimioluminiscente en INMULITE con reactivos de SIEMENS Medical Solutions Diagnostics, con coeficientes de variación interensayo e intraensayo de 6,5 y 5,4% respectivamente. Fueron realizados por el mismo Licenciado en Bioanálisis y con estricto control de calidad. Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) según la fórmula: $\text{Insulinemia (uU/mL)} \times \text{Glucemia (mmol/L)} / 22,5$ y de QUICKI según la fórmula: $1 / [\log \text{insulina plasmática en ayunas (mU/L)} + \log \text{glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)}]^{25}$. Se cumplieron las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La data obtenida fue explorada, excluyendo los valores atípicos de las variables en estudio (± 3 DE Z-score). Los datos se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas en promedio \pm desviación estándar. Las variables categóricas en número y porcentaje. Para el análisis de los datos los participantes se clasificaron por sexo y estadio puberal de Tanner (I a V). Se realizó la distribución por percentiles (pc 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95) de las variables estudiadas de acuerdo al sexo y desarrollo puberal. Se estableció la diferencia estadística entre los grupos aplicando la prueba t de student o el ANOVA para las variables continuas, según sea el caso, y el Chi cuadrado, para las variables categóricas. Se consideró

significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 922 niños y adolescentes pertenecientes a las diferentes instituciones educativas de la ciudad de Mérida. El 51,6% eran de sexo femenino ($n=476$) y el 48,4% de masculino ($n=446$); el 52,7% ($n=486$) pertenecían a institución pública y el 47,3% ($n=436$) a privada. El rango de edad, fue de 9 a 18,9 años. En cuanto al estadio de Tanner, el 20,4% ($n=188$) se ubicó en el estadio I, el 18,3% ($n=169$) en el estadio II, el 11,8% ($n=109$) en el estadio III, el 16% ($n=148$) en el estadio IV y el 33,4% ($n=308$) en el estadio puberal V. El estado nutricional, según el índice de masa corporal, mostró que el 72,8% ($n=671$) estaban en normopeso, el 9,8% ($n=90$) en bajopeso, el 9,5% ($n=88$) en sobrepeso y el 7,9% ($n=73$) en obesidad (Tabla I). La media y DE de la talla, el peso y el IMC de los participantes (CREDEFAR), así como su correspondiente pc según las curvas venezolanas por edad y sexo, se presentaron en publicación anterior²³.

Tabla I. Características de los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. Venezuela.

Características (n= 922)		
Institución:	Pública	486 (52,7)
	Privada	436 (47,3)
Sexo:	Femenino	476 (51,6)
	Masculino	446 (48,4)
Edad:	Rango (años)	9 – 18,9
	9-11 años	335 (36,3)
	12-14 años	314 (34,1)
	15-17 años	273 (29,6)
Estadio Tanner:	I	88 (20,4)
	II	169 (18,3)
	III	109 (11,8)
	IV	148 (16,1)
	V	308 (33,4)
Estado Nutricional por IMC (kg/m ²):	Bajo	90 (9,8)
	Normal	671 (72,8)
	Sobrepeso	88 (9,5)
	Obesidad	73 (7,9)

Datos en N° (%).

En las tablas II a la VII se presentan la media \pm DE y la distribución por percentiles (5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95), de glucemia en ayunas y 2 horas post-carga de glucosa oral, insulina en ayunas y 2 horas, HOMA-IR y QUICKI de los niños y adolescentes según el estadio puberal y sexo. En la Tabla II se observa que en todos los estadios puberales la glucemia en ayunas fue mayor en el sexo masculino. Los valores promedio

presentaron cambios significativos a través de los estadios puberales. El estadio II presentó el mayor valor de la media en ambos sexos.

Valores de glucemia en ayunas mayores del pc 95 se consideran altos; en esta muestra, los valores de glucemia en ayunas del pc 95 en todo el grupo oscilaron entre 97 mg/dL en los estadios puberales IV y V y 101 mg/dL en el estadio II.

Tabla II. Distribución en percentiles de glucemia en ayunas por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal	N	Media \pm DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	54	83,93 \pm 9,85	68,25	71,00	78,75	84,00	89,25	96,00	101,50
II	73	86,26 \pm 7,45	73,00	76,00	81,50	87,00	91,50	97,00	98,00
III	57	83,16 \pm 10,22	63,80	67,80	77,50	84,00	90,50	96,00	97,40
IV	89	83,60 \pm 8,42	69,50	73,00	76,50	84,00	90,50	94,00	97,00
V	202	81,93 \pm 8,42	69,00	71,00	76,00	82,00	87,25	93,00	96,85
Masculinos									
I	134	86,00 \pm 8,54	70,00	73,00	81,00	87,00	92,25	96,00	97,25
II	96	87,61 \pm 8,22	72,70	76,70	84,00	87,00	92,00	100,00	102,00
III	52	86,73 \pm 9,39	69,25	72,30	80,25	88,00	94,75	97,70	99,70
IV	59	85,17 \pm 10,23	67,00	74,00	78,00	87,00	91,00	96,00	100,00
V	105	83,13 \pm 10,04	66,00	69,00	74,50	84,00	91,00	96,40	98,70
Total									
I	188	85,41 \pm 8,96	70,00	72,90	80,25	87,00	92,00	96,00	98,00
II	169	87,03 \pm 7,90 [†]	73,00	76,00	82,50	87,00	92,00	98,00	101,00
III	109	84,86 \pm 9,95	65,50	71,00	79,00	85,00	92,00	97,00	98,50
IV	148	84,22 \pm 9,18	68,45	73,00	78,00	85,00	90,75	95,10	97,00
V	307	82,33 \pm 9,01*	67,40	70,00	76,00	82,00	89,00	95,00	97,00

* p<0,05: menor que todos los estadios; † p<0,05: mayor al III, IV y V.

En la Tabla III se presenta la media y la distribución en percentiles de glucemia 2 horas postcarga por estadio puberal y sexo. En general, la glucemia 2 horas postcarga fue mayor en el sexo femenino. Los valores promedio presentaron cambios a través de los estadios puberales que fueron significativos en

el total de los sujetos. El estadio II presentó el mayor valor de la media en ambos sexos. Valores de glucemia 2 horas postcarga mayores del pc 95 se consideran altos; en esta muestra, estos valores en todo el grupo oscilaron entre 117 mg/dL en el estadio puberal V y 128,30 mg/dL en el estadio II.

Tabla III. Distribución en percentiles de glucemia 2 horas postcarga por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal	N	Media ± DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	53	87,79 ± 18,73	51,80	62,80	79,00	87,00	99,00	108,60	126,60
II	72	95,82 ± 17,70	71,30	75,30	81,75	95,00	104,75	117,00	136,35
III	57	90,39 ± 17,49	60,00	67,60	77,50	88,00	104,50	116,20	119,10
IV	85	93,73 ± 16,93	66,20	71,60	81,00	95,00	104,00	117,00	123,10
V	195	86,58 ± 18,46	58,00	62,00	75,00	85,00	97,00	109,40	117,00
Masculinos									
I	133	89,29 ± 19,64	54,70	64,00	77,50	90,00	102,50	112,60	122,30
II	94	90,22 ± 16,87	62,00	70,00	79,00	90,00	98,00	112,00	127,50
III	51	85,96 ± 15,38	60,40	67,20	75,00	85,00	96,00	106,60	117,00
IV	59	89,25 ± 18,06	53,00	61,00	78,00	90,00	104,00	110,00	116,00
V	104	83,73 ± 18,07	56,00	62,50	71,00	82,00	93,75	108,50	118,00
Total									
I	186	88,86 ± 19,35	55,35	64,00	78,75	89,00	102,00	111,30	122,65
II	166	92,65 ± 17,40*	65,00	73,40	80,00	92,00	101,25	115,00	128,30
III	108	88,30 ± 16,60	60,45	67,90	77,00	86,00	99,00	115,00	117,55
IV	144	91,90 ± 17,48*	60,25	70,00	80,00	93,00	104,00	114,00	119,75
V	229	85,59 ± 18,35	58,00	62,00	73,00	85,00	97,00	109,00	117,00

* p<0,01: mayor al estadio V

En la Tabla IV se presentan los valores de insulina en ayunas por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de Mérida. En general la insulina en ayunas fue mayor en el sexo femenino. Los valores promedio presentaron cambios significativos a través de los estadios puberales. El estadio II presentó el mayor valor promedio en el grupo total. Valores de insulina en ayunas mayores del pc 95 se consideran altos; en esta muestra, los valores de insulina en ayunas del pc 95 en todo el grupo oscilaron entre 6,80 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio puberal I y 11,86 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio II; los valores de insulina en ayunas del pc 95 en el sexo femenino oscilaron entre 8,78 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio II y 9,35 $\mu\text{UI}/\text{Ll}$ en el estadio IV, y en el sexo masculino entre 6,80 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio I y 12,12 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio II.

En la Tabla V se muestra la media y la

distribución en percentiles de insulina 2 horas post-carga por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de Mérida, la cual fue determinada en una submuestra de 457 individuos. Los valores, en general, fueron mayores en el sexo femenino. Los valores promedio presentaron cambios significativos a través de los estadios puberales. En el grupo total, los valores promedio de los estadios III, IV y V fueron significativamente mayores al I y II ($p=0,001$). Valores de insulina 2 horas postcarga mayores del pc 95 se consideran altos; en esta muestra, sus valores en todo el grupo oscilaron entre 34,34 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio puberal I y 63,66 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio IV, en el sexo femenino oscilaron entre 28,44 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio I y 64,93 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio V, y en el sexo masculino entre 35,30 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio I y 73,72 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en el estadio IV.

Tabla IV. Distribución en percentiles de insulina en ayunas por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal	N	Media ± DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	53	2,96 ± 2,08	1,76	1,89	1,90	2,01	3,35	5,44	8,84
II	71	3,59 ± 3,02	1,73	1,95	1,95	2,09	4,80	7,36	8,78
III	54	3,47 ± 2,34	1,69	1,94	1,95	2,12	3,73	7,95	9,00
IV	86	3,38 ± 2,56	1,70	1,94	1,94	2,04	4,12	7,40	9,35
V	202	3,59 ± 2,82	1,74	1,95	1,95	2,16	4,40	6,90	9,25
Masculinos									
I	133	2,86 ± 2,30	1,65	1,73	1,89	2,01	2,38	5,56	6,80
II	95	4,22 ± 3,50	1,66	1,84	1,97	2,19	5,70	8,94	12,12
III	51	3,20 ± 2,29	1,66	1,74	1,90	2,07	3,30	7,90	8,76
IV	58	3,30 ± 2,96	1,70	1,78	1,88	2,02	3,60	6,54	10,19
V	105	2,88 ± 2,63	1,71	1,75	1,91	2,00	2,19	4,92	9,32
Total									
I	186	2,89 ± 2,24	1,68	1,76	1,89	2,01	2,63	5,53	6,80
II	166	3,95 ± 3,31*†	1,73	1,80	1,97	2,11	5,30	7,86	11,86
III	105	3,34 ± 2,31	1,69	1,78	1,93	2,07	3,60	7,76	8,88
IV	144	3,35 ± 2,72	1,71	1,79	1,91	2,02	3,88	7,35	9,42
V	307	3,36 ± 2,78	1,73	1,78	1,93	2,06	3,80	6,80	9,18

* p<0,02: mayor al estadio I y V

Tabla V. Distribución en percentiles de insulina 2 horas postcarga por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal	N	Media ± DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	33	12,29 ± 8,25	1,96	2,00	5,55	11,00	18,05	22,24	28,44
II	42	16,96 ± 17,23	1,99	2,30	7,75	12,40	19,60	25,64	58,95
III	34	26,56 ± 19,51	1,92	3,21	11,70	22,25	35,75	43,39	50,67
IV	36	27,26 ± 16,03	2,34	10,08	14,55	23,85	38,93	49,57	61,39
V	87	27,37 ± 16,88	5,16	8,74	15,90	23,90	37,25	51,54	64,93
Masculinos									
I	58	11,81 ± 10,90	1,90	1,98	4,35	7,40	16,45	24,76	35,30
II	41	16,82 ± 16,58	1,96	2,26	5,05	11,30	28,65	40,80	51,19
III	22	17,87 ± 12,89	4,42	6,92	9,43	12,10	26,90	37,94	52,93
IV	38	24,77 ± 21,00	2,02	3,26	6,60	19,00	33,75	60,70	73,72
V	66	16,23 ± 15,36	1,95	2,50	5,28	12,45	23,03	36,09	43,50
Total									
I	91	11,99 ± 9,63	1,96	1,99	4,68	9,25	16,50	22,78	34,34
II	83	16,89 ± 16,81†	1,98	2,34	6,25	12,30	19,85	35,34	50,69
III	56	23,15 ± 17,61*	2,73	5,40	9,88	17,65	30,75	40,85	50,28
IV	74	25,99 ± 18,67*	2,29	4,26	12,50	21,70	36,00	51,88	63,66
V	153	22,57 ± 17,11*	2,24	3,10	9,40	18,20	32,30	44,90	55,64

* p<0,001 mayor al estadio I y II; † p=0,04 mayor al estadio I

En la Tabla VI se muestran los valores del HOMA-IR por estadio puberal y sexo. En los estadios puberales III y V el valor de HOMA-IR fue mayor en el sexo femenino. El estadio II presentó el mayor valor de la media en el sexo masculino. Los valores promedio presentaron cambios significativos a través de los estadios puberales. En el grupo total, el valor de HOMA-IR en el estadio II fue significativamente mayor

al de los estadios I, IV y V ($p < 0,01$). Valores de HOMA-IR mayores del pc 95 se consideran altos; en esta muestra, los valores de HOMA-IR del pc 95 en todo el grupo oscilaron entre 1,47 en el estadio puberal I y 2,59 en el estadio II, en el sexo femenino oscilaron entre 1,93 en el estadio IV y 2,48 en el estadio II, y en el sexo masculino entre 1,47 en el estadio I y 2,67 en el estadio II.

Tabla VI. Distribución en percentiles de HOMA-IR por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal	N	Media \pm DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	53	0,63 \pm 0,52	0,30	0,34	0,37	0,43	0,71	1,19	2,01
II	72	0,83 \pm 0,83	0,36	0,37	0,40	0,46	1,04	1,75	2,48
III	55	0,80 \pm 0,77	0,30	0,34	0,40	0,46	0,84	1,83	2,11
IV	86	0,70 \pm 0,53	0,31	0,33	0,39	0,44	0,82	1,57	1,93
V	202	0,75 \pm 0,63	0,32	0,33	0,38	0,45	0,95	1,50	1,98
Masculinos									
I	134	0,64 \pm 0,62	0,32	0,34	0,39	0,44	0,56	1,16	1,47
II	95	0,92 \pm 0,79	0,34	0,36	0,42	0,50	1,24	2,02	2,67
III	52	0,76 \pm 0,70	0,32	0,35	0,39	0,46	0,79	1,73	2,17
IV	58	0,70 \pm 0,67	0,31	0,35	0,38	0,43	0,68	1,46	2,26
V	105	0,59 \pm 0,52	0,32	0,34	0,36	0,41	0,49	1,04	1,94
Total									
I	187	0,64 \pm 0,59	0,32	0,33	0,37	0,44	0,56	1,15	1,47
II	167	0,88 \pm 0,80*	0,34	0,37	0,42	0,48	1,15	1,89	2,59
III	107	0,78 \pm 0,73	0,32	0,35	0,40	0,46	0,83	1,74	2,01
IV	144	0,70 \pm 0,59	0,31	0,33	0,39	0,44	0,78	1,54	1,95
V	307	0,69 \pm 0,60	0,32	0,33	0,38	0,44	0,77	1,35	1,94

* $p < 0,01$ mayor a los estadios I, IV y V.

En la Tabla VII se muestra la media \pm DE y la distribución en percentiles del QUICKI por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de Mérida. El estadio puberal II presentó el menor valor de la media en ambos sexos. Los valores promedio presentaron cambios a través de los estadios puberales que fueron significativos estadísticamente en el total de los sujetos. Valores

de QUICKI menores del pc 5 se asocian con disminución de la sensibilidad insulínica; en esta muestra, los valores de QUICKI del pc 5 en todo el grupo oscilaron entre 0,360 en el estadio puberal I y 0,329 en el estadio II; en el sexo femenino oscilaron entre 0,345 en el estadio I y 0,314 en el estadio II, y en el sexo masculino oscilaron entre 0,360 en el estadio I y 0,330 en el estadio II.

Tabla VII. Distribución en percentiles de QUICKI por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal	N	Media \pm DE	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	53	0,433 \pm 0,04	0,345	0,373	0,406	0,447	0,459	0,468	0,479
II	73	0,418 \pm 0,05	0,314	0,348	0,378	0,439	0,452	0,459	0,463
III	55	0,423 \pm 0,05	0,341	0,348	0,395	0,441	0,453	0,469	0,480
IV	87	0,425 \pm 0,04	0,343	0,355	0,393	0,444	0,455	0,469	0,475
V	202	0,424 \pm 0,04	0,344	0,359	0,387	0,441	0,457	0,470	0,475
Masculinos									
I	134	0,433 \pm 0,04	0,360	0,374	0,423	0,444	0,455	0,468	0,472
II	95	0,412 \pm 0,05	0,330	0,343	0,370	0,433	0,448	0,461	0,469
III	52	0,424 \pm 0,04	0,340	0,352	0,399	0,440	0,454	0,464	0,473
IV	58	0,429 \pm 0,04	0,338	0,361	0,410	0,446	0,456	0,470	0,476
V	105	0,438 \pm 0,04	0,346	0,381	0,435	0,450	0,463	0,467	0,471
Total									
I	187	0,433 \pm 0,04	0,360	0,374	0,423	0,444	0,457	0,468	0,473
II	168	0,414 \pm 0,04*	0,329	0,347	0,374	0,437	0,448	0,459	0,467
III	107	0,423 \pm 0,04	0,344	0,351	0,396	0,440	0,454	0,466	0,474
IV	145	0,427 \pm 0,04	0,343	0,358	0,399	0,444	0,456	0,469	0,475
V	307	0,429 \pm 0,04	0,346	0,365	0,401	0,445	0,458	0,469	0,472

* $p < 0,01$ menor a los estadios I, IV y V.

DISCUSIÓN

El papel de la RI y sus secuelas ha ganado importancia a medida que la obesidad y la diabetes mellitus alcanzan proporciones epidémicas en el mundo desarrollado, y se le considera como un importante factor de riesgo cardiovascular^{26,27}. Varias técnicas con grados variables de complejidad han sido utilizadas para estimar la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos; el clamp euglicémico hiperinsulinémico es considerado el “patrón de oro”, sin embargo, dada su complejidad, duración y costo ha quedado limitado para la investigación clínica^{28,29}. Otras técnicas más sencillas y prácticas en la clínica diaria son las más utilizadas en estudios epidemiológicos para muestras poblacionales amplias, como la insulinemia en ayunas, los índices HOMA-IR y QUICKI³⁰⁻³². La medición de la concentración de insulina en ayunas y/o 2 horas después de una carga oral de glucosa se considera la forma más elemental de medir RI y puede ser utilizada en

estudios epidemiológicos³³.

El estudio de algunos de estos parámetros en la población infantil se ha desarrollado en pacientes obesos con o sin RI sin conocer cuáles son los valores en la población sana³⁴. En este estudio se presentan referencias y puntos de corte para insulina basal y post carga de glucosa oral, índices HOMA-IR y QUICKI y su relación con el sexo y el estadio puberal en los niños y adolescentes sanos de la ciudad de Mérida, Venezuela. No hay consensos sobre puntos de corte internacionales, que defina alteración de estas variables en los niños y adolescentes. Son escasos los estudios que a este respecto se encuentran reportados en la literatura internacional o nacional por lo que resulta difícil comparar nuestros resultados con los de otros autores.

En relación a la glucemia en ayunas, se observa que los valores son significativamente mayores en el sexo masculino en todos los estadios puberales, lo que concuerda con lo reportado

en la literatura por Garcés y cols³⁵, quienes en su estudio con niños prepuberales entre 6 y 8 años encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo; igualmente, Allard y cols³⁶ refieren en niños y adolescentes, que el promedio de glucosa basal fue mayor en el sexo masculino. En cambio otros autores han reportado valores similares entre sexos en las diferentes edades estudiadas³⁷. En nuestro trabajo, el valor más alto de glucemia en ayunas del pc 95 en todo el grupo fue de 101,00 mg/dL, en el estadio puberal II, lo cual se corresponde al punto máximo de 100 mg/dL considerado normal para la glucemia en ayunas según la ADA (American Diabetes Association)³⁸, y a partir del cual se diagnostica hiperglucemia de ayuno.

En relación a los valores de glucemia dos horas post-carga, no se encontró diferencia significativa entre sexos, pero se evidencia que los valores promedio presentan cambios a través de los estadios puberales con una disminución significativa en los grupos de mayor edad. El valor más alto de glucemia 2 horas post-carga en el pc 95 fue de 136,35 mg/dL, en el estadio II del sexo femenino y en todo el grupo fue de 128,30 mg/dL, también en el estadio puberal II, los cuales se encuentran por debajo de los valores considerados normales (140 mg/dL) para glucemia de dos horas según la ADA³⁸, a partir de los cuales se diagnostica intolerancia a la glucosa; esta discrepancia podría resultar en un sub-diagnóstico de esta alteración en nuestra población.

En la mayoría de la literatura revisada se muestran concentraciones de insulina mayores en las niñas que en los niños, los resultados de estos estudios indican que los niveles de insulina aumentan con la edad en ambos sexos, incrementándose primero en las hembras que en los varones^{5,6,39,40}. Garcés y cols³⁵ encontraron que los niveles de insulina plasmática fueron significativamente mayores en las niñas que en los niños de su misma edad, igualmente Allard y cols³⁶ reportaron un marcado incremento en las concentraciones de insulina observadas en las edades de 13 y 16 años comparando con los 9 años de edad, siendo mayores las concentraciones en el sexo femenino.

García Cuartero y cols³⁴ describieron un ascenso progresivo en los niveles de insulina basal con el estadio puberal, correspondiendo el percentil 90 a 15,05 $\mu\text{U}/\text{mL}$, con diferencia entre sexos y también entre sujetos prepuberales y puberales, alcanzando los valores más elevados en las niñas Tanner IV–V. Aradillas-García y cols³⁹ encontraron niveles promedio de insulina basal de $7,1\pm 3,2 \mu\text{U}/\text{mL}$, con valores significativamente más altos en los grupos de 6-12 años y 18 años de edad en el sexo femenino sin diferencias en los otros grupos de edad; en ambos sexos, los niveles de insulina mostraron un incremento gradual alcanzando un pico máximo a los 13 años de edad. El grupo de Viso y cols⁶ mostró que el grupo de 7 a 9 años presentó valores más altos de insulina que el grupo de 2 a 6 años, pero menores a los de 10 a 15 años. Pudiera decirse que la insulina fue incrementando sus valores a medida que avanzaba la edad, mientras que es a partir de los 7 años cuando aparece la diferencia por género en las concentraciones de la hormona, aun cuando las diferencias no fueron significativas. Nuestros datos están acordes con las diferencias previamente reportadas en las concentraciones de insulina entre sexos. Se evidencian valores superiores en el sexo femenino para todos los estadios de Tanner, a excepción del estadio II, donde se aprecia una elevación mayor en el sexo masculino en todos los percentiles. El incremento puberal de insulina podría ser explicado por la hiperinsulinemia compensadora en respuesta a la disminución de la sensibilidad a la insulina asociada al inicio de la pubertad⁶.

Distintos autores han establecido puntos de corte para definir elevación; en el estadio prepuberal, valores de insulinemia basal \leq a 15 $\mu\text{U}/\text{mL}$, para la pubertad media (estadio de Tanner II a IV) valores \leq a 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$, y en el estadio post-puberal valores \leq a 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ^{8,9}. En nuestra población, el pc 95 muestra valores muy inferiores a estos, siendo los más altos de acuerdo a los diferentes estadios de Tanner, incluyendo ambos sexos los siguientes: estadio I: 8,84; estadio II: 12,12; estadio III: 9; estadio IV: 10,19; y estadio V: 9,32 mU/mL. En consecuencia, para nuestra población se podría sugerir como valor máximo de insulina en ayunas un nivel de 9 mU/mL en el prepúber

y de 12 mU/mL en el púber, los cuales, como ya se mencionó, son inferiores a los reportados por otros autores. En Caracas, Venezuela, Villalobos y cols⁴¹ encontraron en un pequeño grupo de niños y adolescentes sin obesidad, un valor de insulina basal de $5,3 \pm 2,2$ mU/mL en el prepúber y de $8,7 \pm 3,5$ en el púber; si se calcula el promedio \pm 2DE, lo que correspondería aproximadamente a un pc 95-97, se obtendría un valor de 9,7 en el prepúber y de 15,7 en el púber, valores similares a los nuestros. En Venezuela también, Morales y cols³⁷ en Maracaibo, reportan valores similares a los del prepúber de nuestro estudio en el pc 95 de niños de 7 y 9 años (entre 10,58 y 16 μ U/mL), pero en edades mayores, los valores son superiores a los nuestros, entre 15,59 y 27,20 μ U/mL, lo que muestra las grandes diferencias que se pueden encontrar entre las poblaciones, aun en el mismo país, probablemente asociadas a diferencias en los métodos de medición o diferencias culturales y de estilo de vida, e ilustra la necesidad de contar con valores propios de referencia.

En nuestro estudio se evaluaron los resultados de insulina dos horas posterior a la carga oral de glucosa, sin embargo no se encontraron en la literatura artículos en suficiente población pediátrica para establecer comparaciones. Nuestros resultados demuestran que en la mayoría de los estadios puberales, la insulina 2 horas post-carga fue mayor en el sexo femenino, alcanzando su pico máximo en los estadios IV y V de ambos sexos. Los resultados más altos obtenidos para el percentil 95, de acuerdo a los diferentes estadios de Tanner fueron: estadio I: 35,30 μ U/mL; estadio II: 58,95 μ U/ml; estadio III: 52,93 μ U/ml; estadio IV: 73,72 μ U/ml; y estadio V: 64,93 μ U/ml. En consecuencia, para nuestra población se podría sugerir como valor máximo de insulina 2 horas post-carga de glucosa un nivel de 35 mU/mL en el prepúber y de 65 mU/mL en el púber. Villalobos y cols⁴¹, en Caracas, Venezuela, reportan valores promedio de insulina dos horas post carga de glucosa oral de $16,3 \pm 11,4$ mU/mL en el prepúber y de $37,1 \pm 22,4$ en el púber; el valor del promedio + 2 DE, sería de 39 en el prepúber, similar a nuestro resultado del pc 95, y de 81,9 mU/mL en el púber, valor mayor al nuestro.

Algunos estudios prospectivos en la población

adultas demuestran que los sujetos con índice HOMA-IR e insulinemia por encima del percentil 90 para su población, presentan mayor frecuencia de alteraciones cardiovasculares²⁸. En la población infantil la mayoría de los estudios están realizados en niños obesos con o sin RI, por lo que resulta difícil la comparación, existiendo pocos estudios en población infantil no obesa y que considere todos los estadios puberales. En el estudio italiano de D'Annunzio y cols⁴² con 142 niños sanos, el índice HOMA-IR reportó valores significativamente elevados en sujetos Tanner IV y V en comparación a los sujetos Tanner I, con valores para el percentil 95 de 2,20 para el estadio I; 3,61 para los estadios II y III y 3,64 para los estadios IV y V en ambos sexos. Según el estudio de García Cuartero y cols³⁴, se reporta en forma global como valor máximo un índice HOMA-IR de 3,43, existiendo diferencia entre sexos y entre sujetos prepuberales y puberales, observándose los valores más altos en las niñas IV-V.

Igualmente, Morales y cols³⁷ encontraron un incremento de las concentraciones de insulina, HOMA-IR y HOMA β cell en las niñas de 11 a 13 años comparadas con las de 7 a 9 años, lo cual puede estar relacionado con una disminución de la sensibilidad de la insulina en el inicio de la pubertad, sin la presencia de alteraciones en la función de las células beta. En los varones no se observaron diferencias entre los diferentes grupos etarios. Según esto, pareciera que las niñas son más insulino resistentes que los varones. Aradillas y cols³⁹ obtuvieron un valor global para su grupo de estudio de $2,89 \pm 0,7$ con un incremento gradual con la edad y logrando una meseta a la edad de 13 años en ambos sexos. Barja y cols⁴³ en adolescentes de 10 a 15 años de Chile, proponen el pc 90 como punto de corte para HOMA-IR, que en varones Tanner I y II fue de 3,2, en niñas 4,1 y para Tanner III-IV un valor de 4,2 para varones y de 5 para hembras.

En nuestro estudio se encontraron valores de HOMA-IR superiores en niñas con relación a los niños en todos los estadios puberales a excepción del Tanner II. En los estadios III, IV y V se evidencia mayor RI en las niñas, patrón acorde a lo reportado en otros estudios^{5,6,43}; los

resultados más altos obtenidos para el percentil 95, independientemente del sexo, de acuerdo a los diferentes estadios de Tanner fueron: estadio I: 2,01; estadio II: 2,67; estadio III: 2,17; estadio IV: 2,26; y estadio V: 1,98. En consecuencia, para nuestra población se podría sugerir como valor máximo de HOMA-IR un nivel de 2 en el prepúber y de 2,5 en el púber, los cuales son mucho más bajos a los reportados en la literatura^{34,39,43}, inclusive en el estudio realizado en Maracaibo, Venezuela³⁷, donde encuentran valores de HOMA-IR en pc 95, mayores de 3 en todas las edades y hasta mayores de 5 en varias edades. Al igual que los valores de insulina en ayunas, los del índice HOMA-IR aumentan con la edad y el estadio puberal.

En años recientes, Katz y cols⁴⁴ han desarrollado una fórmula alternativa, basada en los valores plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas para evaluar la sensibilidad a la insulina, la cual denominaron índice QUICKI, que parece mostrar una correlación lineal excelente con el estándar de oro, con una variabilidad y capacidad discriminativa similar a éste. Al igual que ocurre con el HOMA-IR, no se han establecido valores definitivos por debajo de los cuales pueda hablarse de sensibilidad disminuida a la insulina¹². En el estudio de D'Annunzio y cols⁴² demostraron una disminución de los valores del índice QUICKI a medida que los niños avanzan en edad, así los sujetos Tanner IV y V tenían valores significativamente disminuidos al compararlos con los sujetos en estadio I. Por otra parte, La corte y cols⁴⁵ en su estudio con 269 niños del estado Trujillo, en Venezuela, obtuvieron un índice QUICKI que se mantuvo en un valor que fluctuó discretamente y que está alrededor de 0,40 entre escolares y adolescentes, independientemente de su estado nutricional. En nuestro estudio, al contrario que las variables anteriores, este índice disminuye de forma progresiva con la edad y estadio puberal. Al evaluar el grupo en conjunto se evidencian valores más bajos en las niñas. Valores de QUICKI menores del pc 5 se asocian con sensibilidad insulínica disminuida y en nuestra población correspondería a 0,32.

En este trabajo se muestran los valores de

referencia para insulina basal y dos horas posterior a una carga oral de glucosa, medidos por quimioluminiscencia, índice HOMA-IR y QUICKI en nuestra población de niños sanos. Se observó en general que los valores promedio de insulina en ayunas y HOMA-IR fueron mayores en el sexo femenino y en el estadio puberal II, y los del índice QUICKI fueron menores en este estadio. De acuerdo al pc 95, se consideran valores altos de insulina en ayunas aquellos mayores de 9 mU/mL en el prepúber y de 12 mU/mL en el púber; de insulina 2 horas postcarga mayores de 35 mU/mL en el prepúber y de 65 mU/mL en el púber; de HOMA-IR aquellos mayores de 2 en el prepúber y de 2,5 en el púber. Se consideran disminuidos aquellos valores de QUICKI menores de 0,32 (< pc 5). Es importante mencionar que nuestros valores de insulina basal y HOMA-IR, son inferiores a los publicados por otros autores, lo cual podría demorar un diagnóstico oportuno de riesgo cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento recibido por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y del Arte de la Universidad de Los Andes (CDCHTA-ULA) bajo el proyecto M-1022-12-07-B y ADG M-10, así como del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fonacit) del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación con el proyecto N° 2012000970.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med* 2006; 26:611-33.
2. Blomgarden ZT. Third Annual World Congress on the insulin resistance syndrome. mediators, antecedents, and measurement. *Diabetes Care* 2006; 29:1700-06.
3. Reaven GM, Mc. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247.
4. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Pri-

- neas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48:2039-2044.
5. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA. Gender. Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:172-178.
 6. Viso M, Solano L, Portillo Z, Lovera D. Insulina sérica en niños y adolescentes obesos y eutróficos. *An Venez Nutr* 2004; 17:57-63.
 7. Macías T. Síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Arch Ven Pueric Pediatr* 2009; 72:30-37.
 8. Goran MI, Gover BA. Logitudinal Study on puberal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2444-2450.
 9. Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-14.
 10. Lamber M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 833-41.
 11. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-4.
 12. Cutfield WS, Hofman PL. Simple fasting methods to assess insulin sensitivity in childhood. *Horm Res* 2005; 64 (suppl 3): 25-31.
 13. Reaven GM, Mc. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247.
 14. Farlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
 15. Karam JH. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. *Basic and Clinical Endocrinology*. Appleton & Lange, Stamford CT USA; 1997 p. 601-2.
 16. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003; 20:255-68.
 17. Paoli M, Pereira A. Síndrome metabólico en el niño y adolescente. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006; 4:3-14.
 18. ATP III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Evaluation Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 19. Calderin R, Prieto M, Cabrera R. Síndrome de insulinoresistencia en niños y adolescentes. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Almeijeiras". *Rev Cuban Endocrinol* 2007; 18:7-16.
 20. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-6.
 21. Garg A, Misra A. Hepatic steatosis, insulin resistance, and adipose tissue disorders. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2002; 87: 3019-22.
 22. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro L, García M, Merino G, Pérez M, Bracho G, Bolívar M. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Experiencia de la unidad de diabetes del Hospital de Niños J.M. de los Ríos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:18-23.
 23. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez JL, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, Valeri L, Grupo de Trabajo CREDEFAR. Valores de referencia de la circunferencia de la cintura e índice de la cintura/cadera en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela: comparación con referencias internacionales (Estudio CREDEFAR). *Endocrinol Nutr* 2013;60:235-242.
 24. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Fundacredesa; 1991.
 25. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
 26. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev* 2005 May;26:19-39.
 27. Méndez-Castillo JE, Flores-Sánchez J, Noyola DE, de la Cruz-Mendoza E, Calderón Hernández J, Aradillas-García C. Asociación del índice de resistencia a la insulina con niveles de cortisol y medidas antropométricas por género de niños mexicanos en edad escolar. *Bioquímica* 2007; 32:126-133.
 28. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Goulart C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *International J Obes* 1999;23:512-517.
 29. De Fronzo R, Tobin J, Andrés R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-E223.
 30. Conwell L, Trost S, Brown W, Batch J. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: A validation study. *Diabetes Care* 2004;27:31-9
 31. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:555-59.

32. Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children. *Pediatr Drugs* 2003; 5:291-299
33. Hanson RL. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 190-198.
34. García Cuartero B, García C, Jiménez C, González A, Calbo C, Alcázar MJ, Días E. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:481-480.
35. Garcés C, Cano B, Granizo JJ, Benevente M, Viturro E, Gutiérrez-Guisado J, De Olla I, Lasución MA, De Olla M. Insulin and HOMA in Spanish prepubertal children: relationship with lipid profile. *Clinical Biochemistry* 2005;38:920-924.
36. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavalle C, Levy E, Lambert M. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of Homeostasis Model Assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Pediatric Clinical Chemistry* 2003;94:4:644-649.
37. Morales LU, Raleigh X, Fernández V, Molero-Conejo E. Distribución de las concentraciones de glucosa e insulina basal, HOMO-IR y HOMA β cell en niños y adolescentes de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Rev Med Chile* 2007;135:205-211.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33:S62-S69.
39. Aradillas-García C, Rodríguez-Moran M, Garay-Sevilla MA, Malacara JM, Rascón-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the Homeostasis Model Assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2012;166:301-306.
40. Ascaso JF, Pardo S, Real J, Lorente R, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26:3320-5.
41. Villalobos J, Gáffaro L, García M, Maulino N, Merino G, Pérez M, Bolívar M. Respuesta de insulina a la carga oral de glucosa en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2011;9:12-19.
42. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Iafusco D, Lorini R and the Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009;80:21-28.
43. Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, Salomó G, Farías M, Goycoolea M, Quiroga T, Mardones F. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Med Chile* 2011;139:1435-1443.
44. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, 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.
45. La Corte A, Angel A, Villegas E, Bendezu H, Ortegano M, Vázquez-Ricciardi L. Índices de sensibilidad insulínica (HOMA y QUICKI) en escolares adolescentes sanos en Valera, Estado Trujillo, Venezuela. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2008; 71:74-78.

CASO CLÍNICO

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON TUMOR PARDO MIMETIZANDO ENFERMEDAD ÓSEA MALIGNA.

Yorly Guerrero¹, Lilia Uzcátegui¹, Pierina Petrosino², Clory Uzcatégui³, José Luis Valderrama⁴, Demian Spinetti⁴.

¹Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

²Anatomía Patológica, Centro Clínico Marcial Ríos, Mérida, Venezuela. ³ Unidad de Ecografía Clínica Mérida, Venezuela.

⁴Cirugía Oncológica IAHULA, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 191-199

RESUMEN

Objetivo: Los tumores pardos son una manifestación infrecuente del hiperparatiroidismo primario (HPTP). Se presenta la evaluación diagnóstica en una paciente con lesión ósea e imágenes osteolíticas extensas que confunden y orientan a tumor óseo metastásico.

Caso clínico: Paciente femenina de 49 años de edad, con dolor lumbosacro irradiado a cresta ilíaca izquierda y limitación para la marcha de dos años de evolución, con episodios de pancreatitis aguda e hipertrigliceridemia; en el último episodio se le realiza TAC abdomino-pélvica, con hallazgo incidental de lesión sacro ilíaca izquierda, que sugiere tumor óseo; se realizan estudios de extensión en pesquisa de metástasis. La biopsia ósea muestra células gigantes con proliferación fibroblástica y formación de hueso reactivo, sugestivo de tumor de células gigantes, el USG tiroideo muestra imagen hipoecoica, hipervascularizada, USG renal con nefrolitiasis renal. Laboratorio: PTH 1250 pg/mL y otra en 986,7 pg/mL. Calcio 9,8 mg/mL, Fosfatasa alcalina 570 U/L, Marcadores tumorales negativos. La Rx de cráneo muestra imágenes líticas en región frontal en "sal y pimienta". DXA: osteoporosis cortical, T-score antebrazo izquierdo -3,1. TAC de cadera: lesión osteolítica expansiva con irrupción de la cortical, de 7 x 3,5 cm en cresta ilíaca izquierda y múltiples imágenes osteolíticas sacroilíacas y vertebrales (L4-L5). El CT-PET con áreas múltiples de hipercaptación que sugieren infiltración ósea por enfermedad metastásica, sin captación en cuello. Se realiza Gammagrama ^{99m}Tc-MIBI que revela imagen sugestiva de adenoma de paratiroides en el lóbulo izquierdo. Se realiza extirpación del mismo.

Conclusiones: Las lesiones óseas múltiples son enfocadas en el contexto metastásico y pueden confundir el diagnóstico de HPTP. Los tumores pardos son causa potencial de falsos positivos con CT/PET en la evaluación de pacientes con tumor primario desconocido o metástasis esqueléticas. Análisis básicos de metabolismo cálcico y gammagrama paratiroideo con ^{99m}Tc-MIBI, son herramientas diagnósticas en estos pacientes.

Palabras clave: neoplasia ósea, tumor pardo, adenoma de paratiroides, enfermedad metabólica ósea.

ABSTRACT

Objective: Brown tumors are an uncommon manifestation of Primary Hyperparathyroidism (PHPT). We provide diagnostic evaluation in a patient with bone lesion and extensive osteolytic images that suggesting metastatic bone tumor.

Case report: Female patient 49 years old with lumbosacral pain radiating to the left iliac crest and walking limitation of two years of evolution with episodes of acute pancreatitis and hypertriglyceridemia; in the last episode, abdominal and pelvic CT images were performed, with incidental finding of left sacroiliac bone lesion, that suggests a bone tumor. Extension studies on screening for metastases were performed. Bone biopsy showed giant cells with fibroblastic proliferation and reactive bone formation, suggestive of giant cell tumors; thyroid USG showed hypoechoic image, hypervascularized; renal USG showed nephrolithiasis. Laboratory: PTH 1250 pg/mL and another at 986.7 pg/mL, calcium 9.8 mg/mL, alkaline phosphatase 570 U/L and tumor markers negatives. X ray of skull showed multiple lytic lesions in the frontal region, like "salt and pepper". DXA: cortical osteoporosis, with a left forearm T-score of -3.1. Computed tomographic of pelvis showed expansive osteolytic lesion with cortical irruption of 7 cm x 3.5 cm in the left iliac crest and multiple osteolytic vertebral and sacroiliac images (L4-L5). The CT-PET showed multiple areas of increased uptake suggesting infiltration by metastatic bone disease, no neck pickup. A ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy revealed an image suggestive of parathyroid adenoma

Artículo recibido en: Mayo 2014. Aceptado para publicación en: Junio 2014.

Dirigir correspondencia a: Yorly Guerrero; Email: yorlyg@gmail.com

in the left lobe, which is excised.

Conclusion: Multiple bone lesions are focused as metastasis and may confuse the diagnosis of PHPT. Brown tumors are potential causes of false positives with CT / PET in the evaluation of patients with unknown primary tumor or skeletal metastases. Basic analysis of calcium metabolism and parathyroid scintigraphy ^{99m}Tc .MIBI are diagnostic tools in these patients.

Key words: bone tumor, brown tumor, parathyroid adenoma, metabolic bone disease.

INTRODUCCIÓN: El hiperparatiroidismo es la causa más común de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios¹. Es un trastorno generalizado del metabolismo óseo producido por un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que cursa con aumento de la reabsorción renal de calcio, y así mismo disminución de la excreción de este electrolito, lo que se traduce en hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperfosfaturia e incremento en la síntesis de vitamina D. La causa del hiperparatiroidismo puede ser primaria, secundaria o terciaria de acuerdo a la localización de la lesión que provoque la hipersecreción de la PTH. Dentro de las posibles etiologías que generan un hiperparatiroidismo primario se encuentran el adenoma solitario, la hiperplasia de paratiroides y el carcinoma de paratiroides. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) tiene una incidencia de 1% en la población adulta en general, y del 2% en los pacientes mayores de 55 años, de predominio en el sexo femenino^{2,3}. En el hueso, la PTH tiene efectos tanto anabólicos como catabólicos; la secreción pulsátil de PTH incrementa la formación ósea, mientras que altas dosis continuas incrementan la resorción ósea, lo cual predispone a osteoporosis de predominio cortical⁴.

El HPTP es una enfermedad cuya forma de presentación, diagnóstico y recomendaciones de tratamiento se han modificado de forma importante en los últimos años. Con la aparición de los autoanalizadores y la determinación sistemática de la calcemia, han desaparecido las formas de presentación clásicas con afección ósea y renal, y se detectan más en el estudio de individuos con osteoporosis o nefrolitiasis. Sin embargo, en raras ocasiones el diagnóstico puede hacerse en etapas avanzadas con la aparición de lesiones focales, conocidas como

tumores pardos (TP) que son la lesión clásica de la osteítis fibrosa quística generalizada o enfermedad de Von Recklinghausen del hueso, no son verdaderos tumores sino lesiones benignas histológicamente, pero se originan del exceso de actividad osteoclástica producto de la hipersecreción de PTH debido a un hiperparatiroidismo primario o secundario⁵. Son tumores altamente vascularizados, siendo lesiones óseas líticas por lo general multiloculares, bien delimitadas y con adelgazamiento de las corticales óseas que representan un proceso celular de reparación mediado por células gigantes. En estos casos es importante el diagnóstico diferencial con otras lesiones de células gigantes. Pueden cursar con edema, fracturas patológicas y dolor óseo en el sistema esquelético. Si los tumores pardos son prominentes en el HPTP, la anormalidad del esqueleto puede ser diagnosticada como metástasis óseas múltiples o tumor óseo primario⁶. Los tumores pardos son lesiones óseas benignas, pero localmente destructivas, cuyo diagnóstico diferencial con metástasis u otros tipos de tumores primarios puede ser complicado. Desde el punto de vista microscópico son diagnóstico diferenciales el granuloma reparativo de células gigantes, el tumor de células gigantes, la displasia fibrosa y el quiste óseo aneurismático.

El presente caso ilustra el hallazgo de una paciente con un tumor pardo en el contexto de un HPTP, que muestra alta acumulación de FDG en la PET/ CT. Estos tumores pueden dar resultados falsos positivos en la evaluación de un paciente para la localización de un tumor primario desconocido, y confundir y retrasar el diagnóstico de HPTP.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 49

años de edad, quien inicia enfermedad actual con dolor lumbosacro irradiado a cresta ilíaca izquierda y limitación para la marcha de dos años de evolución, concomitantemente dos episodios de pancreatitis aguda e hipertrigliceridemia. Al examen físico Peso 73,7 Kg, Talla 1,54 m, IMC 31,04 Kg/m², Cintura 90 cm, TA 120/70 mm Hg, FC 78 x'. Se evidencia tumoración palpable en el lóbulo izquierdo de tiroides. Dolor en cadera izquierda, sin edema, ni cambios flogóticos, pero limitación para la marcha. En el último episodio de pancreatitis se realiza una tomografía axial computarizada abdominal y pélvica que muestra en cadera izquierda, lesión osteolítica expansiva con irrupción de la cortical de 7 x 3,5 cm de tamaño en cresta ilíaca, a la altura de la articulación sacroilíaca que sugiere tumor óseo y cambios óseos degenerativos leves. Lesiones múltiples a nivel de huesos ilíacos, sacro y segmento proximal del fémur y artrosis sacroilíaca bilateral a predominio

derecho. La TAC lumbosacra con contraste, evidencia pinzamiento posterior L5-S1 y múltiples imágenes osteolíticas en sacroilíacas y vertebrales (L4-L5). Posteriormente se solicita una resonancia magnética nuclear (RMN) sin contraste de pelvis, en la que se reporta lesión ocupante de espacio a nivel de hueso ilíaco izquierdo que se extiende hasta el borde articular sacroilíaco de comportamiento heterogéneo en T2, pero homogéneo e isoíntenso en T1, de bordes hipointensos esclerosados que mide AP 6,3 cm x T 2,9 cm x L 6,5 cm (ver Fig 1). Es destacable mencionar que en los exámenes de laboratorio las inmunoglobulinas estaban dentro de los parámetros normales, al igual que los marcadores tumorales y la proteína de Bence Jones, con hallazgo de hipercalcemia, e hiperfosfatemia; solo en la evaluación endocrina se solicita la PTH cuyos resultados muestran altos niveles (descritos en la Tabla 1).

Tabla I. Datos de laboratorio al ingreso.

QUÍMICA SANGUÍNEA	HORMONAS	MARCADORES TUMORALES	VALORES URINARIOS
Glicemia 77 mg/dl	TSH 2,39 UI/ml	Ca 125: 3,50 UI/ml	
Creatinina 1,5 mg/ml	T4L 1,43 ng/ml	Ca 19-9: 9,34 UI/ml	Creatinina urinaria 0,80 mg/dl
TGO 20 UI/ml	T3L 3,8 pg/ml	Ca 15-3: 3,98 UI/ml	Calciuria/24h 287 mg
TGP 29 UI/ml	PTH 1250 pg/ml PTH 986,7 pg/ml		Fosfuria/24h 0,55 gr
GGTP 33 UI/L	PRL 8,44 ng/dl	AFP: 1,68 UI/ml	
Proteínas Totales 6,6 mg/dl		CAE 0,50 mcg/L	
Albúmina 3,53 mg/dl		Proteínas de Bence Jones Negativo	
Amilasa 29 UI/L			
Calcio 9,8 mg/m			
Calcio 11,3 mg/dl			
Fósforo 3,98 mg/dl			
Magnesio 1,51 mg/dl			
LDH 289 UI/L			
Fosfatasa alcalina 570 UI/L 473 UI/L			
Sodio 145 mEq/L			
Potasio 4,9 mEq/L			



Fig. 1: RMN de pelvis: se aprecia lesión a nivel de hueso ilíaco izquierdo que se extiende hasta el borde articular sacroilíaco, de comportamiento heterogéneo en T2, pero homogéneo e isointenso en T1, de bordes hipointensos esclerosados que mide AP 6,3 cm x T 2,9 cm x L 6,5 cm.

Se solicitan estudios de extensión para descartar de Mieloma Múltiple (MM) o Metástasis (MT), solicitando valoración por Traumatología para realizar biopsia percutánea de lesión del ilíaco izquierdo, con hallazgo de células gigantes con

proliferación fibroblástica y formación de hueso reactivo, sugestivo de tumor de células gigantes, no se observa actividad mitótica ni pleomorfismo nuclear significativo, sin células epiteliales fibroblásticas (Fig 2).

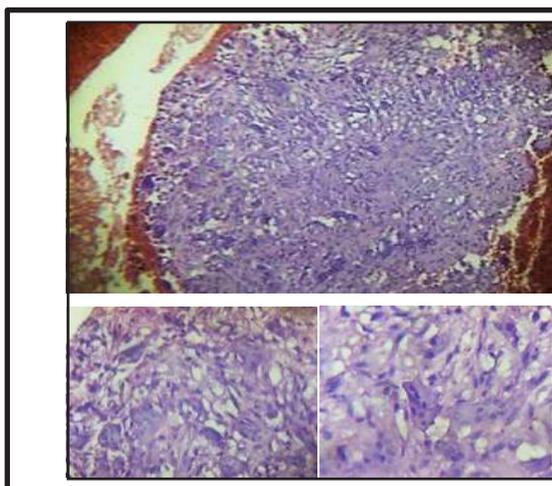


Fig. 2: Biopsia de lesión de cresta ilíaca izquierda muestra hallazgos histológicos del tumor. Muestra células gigantes (con células gigantes multinucleadas) con proliferación fibroblástica y formación de hueso reactivo.

Médula ósea con panhiperplasia. La multiplicidad de las lesiones plantea diagnóstico diferencial con una lesión de células gigantes relacionadas con hiperparatiroidismo Vs tumor de células gigantes. En vista del tumor óseo se decide solicitar estudio de CT-PET con 18-FDG en búsqueda de lesiones metastásicas, apoyados en las imágenes descritas por tomografía; el estudio muestra áreas de hipercaptación múltiple en escápula derecha, arcos costales bilaterales a predominio derecho, apófisis espinosa de columna torácica más acentuada en T3, ilíacos bilaterales, acetábulo izquierdo, isquion izquierdo, pubis derecho y fémures que sugieren infiltración ósea, enfermedad metastásica, sin captación en cuello (Fig 3,4). Se solicita valoración por endocrinología que ante

el hallazgo clínico y de estudios de extensión por lesión esquelética y la presencia de LOE cervical palpable en el lóbulo izquierdo tiroideo, solicita ecosonograma cervical (USG) que revela en glándula tiroidea: Lóbulo Derecho de 7,29 ml de volumen y Lóbulo Izquierdo de 12,0 ml, con imagen hipoecóica, hipervascularizada al doppler, volumen de 4,4 mL que pareciera corresponder a glándula paratiroides (Fig 5A). Se realiza PAAF de paratiroides, dirigida por US informando negativo para neoplasia. El USG renal muestra nefrolitiasis. Se realiza Rx de cráneo evidenciando imágenes líticas en región frontal, en “sal y pimienta”. El estudio fosfocálcico revela PTH elevada, hiperfosfatemia e hipercalcemia. Adicionalmente se le realiza densitometría ósea

(DXA) con hallazgo de osteoporosis cortical (Tabla 2). La gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc MIBI reveló imagen compatible con adenoma de paratiroides (zona focal de intensa actividad que

se relaciona con lóbulo izquierdo en su aspecto medio e interno, compatible con hiperplasia o adenoma paratiroideo) en el lóbulo izquierdo (Fig 6).

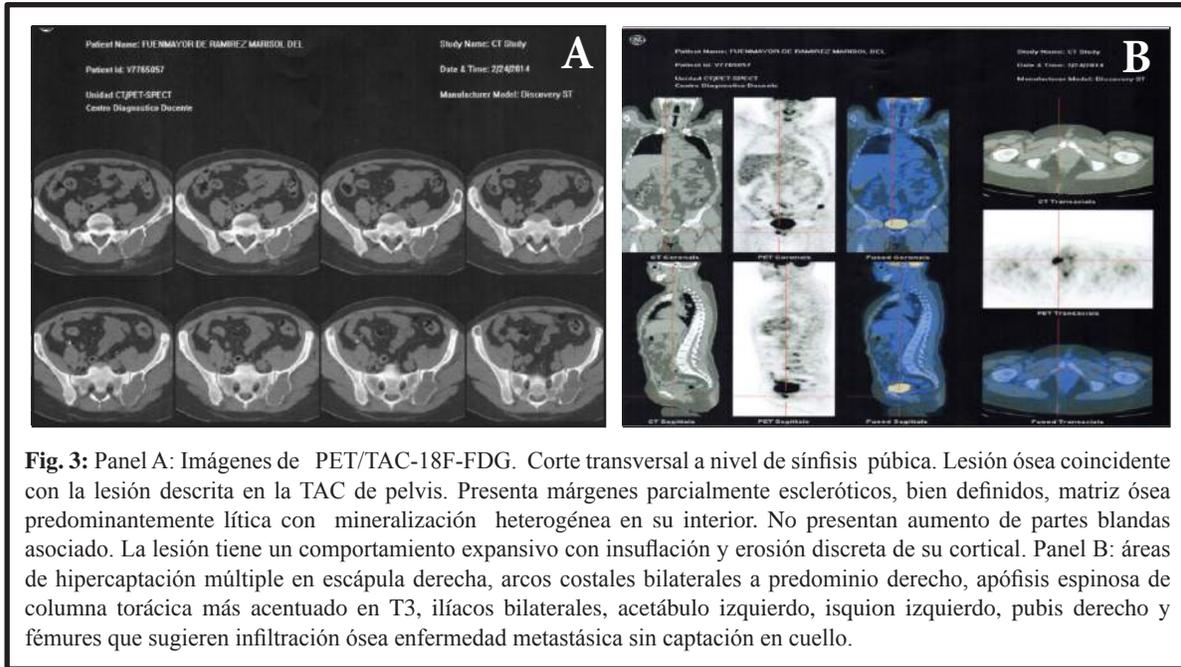


Fig. 3: Panel A: Imágenes de PET/TAC-18F-FDG. Corte transversal a nivel de sínfisis púbica. Lesión ósea coincidente con la lesión descrita en la TAC de pelvis. Presenta márgenes parcialmente escleróticos, bien definidos, matriz ósea predominantemente lítica con mineralización heterogénea en su interior. No presentan aumento de partes blandas asociado. La lesión tiene un comportamiento expansivo con insuflación y erosión discreta de su cortical. Panel B: áreas de hipercaptación múltiple en escápula derecha, arcos costales bilaterales a predominio derecho, apófisis espinosa de columna torácica más acentuada en T3, ilíacos bilaterales, acetábulo izquierdo, isquion izquierdo, pubis derecho y fémures que sugieren infiltración ósea enfermedad metastásica sin captación en cuello.

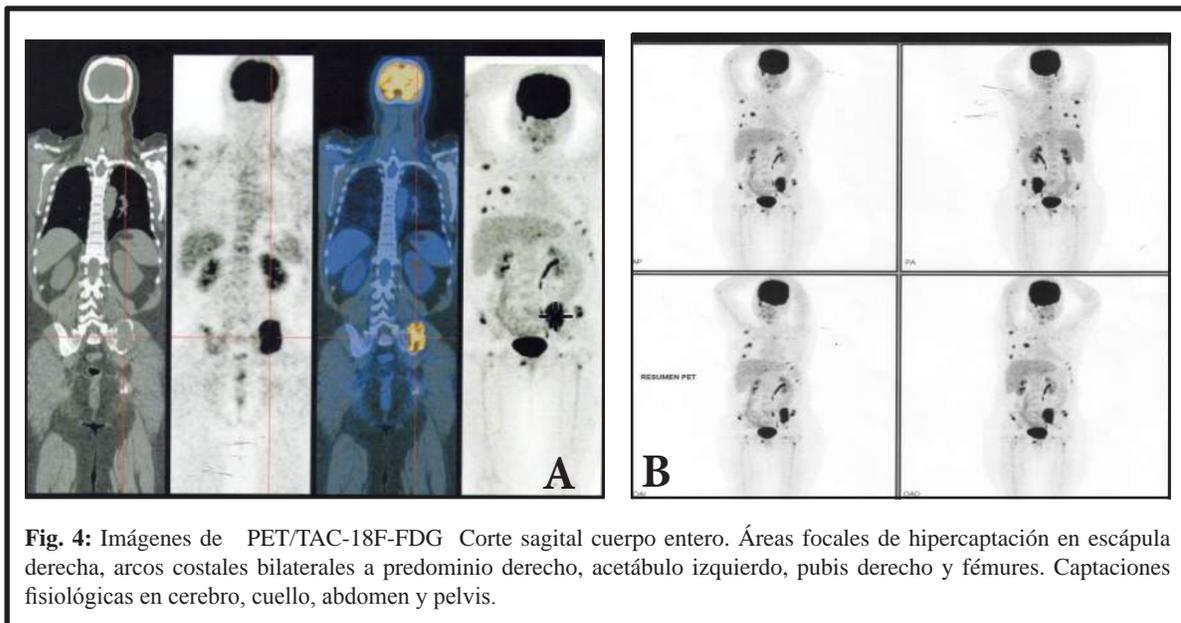
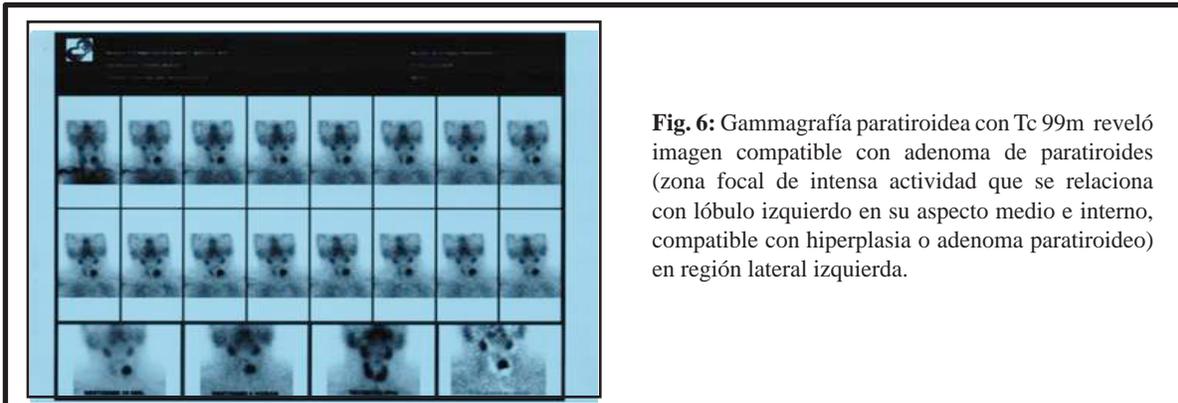
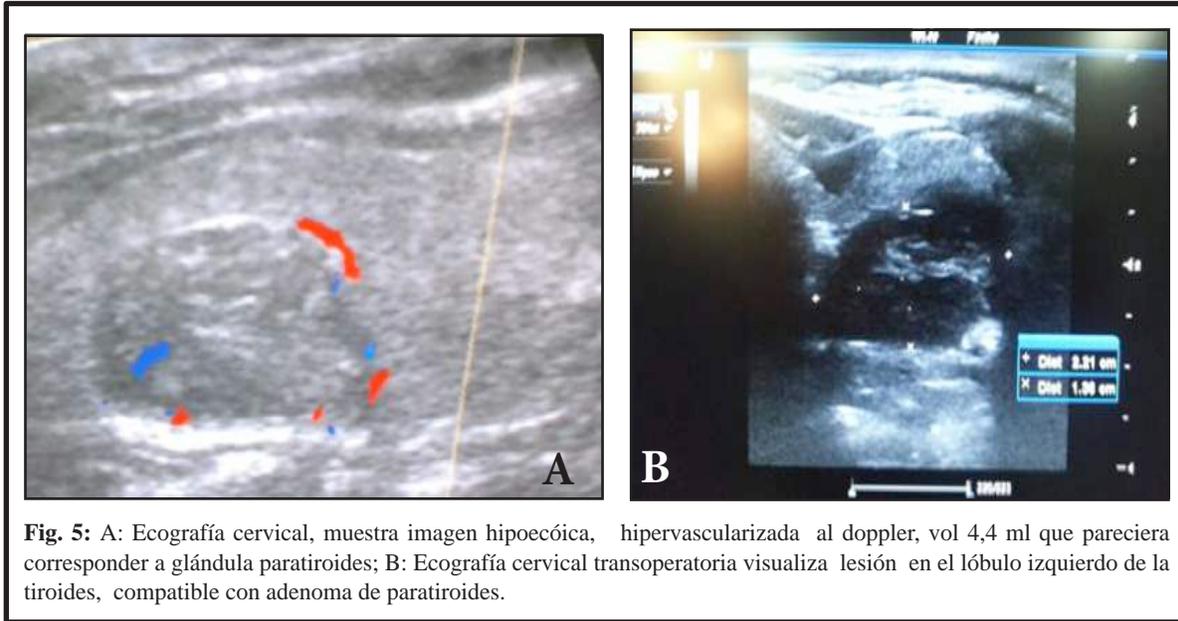


Fig. 4: Imágenes de PET/TAC-18F-FDG Corte sagital cuerpo entero. Áreas focales de hipercaptación en escápula derecha, arcos costales bilaterales a predominio derecho, acetábulo izquierdo, pubis derecho y fémures. Captaciones fisiológicas en cerebro, cuello, abdomen y pelvis.

Tabla II. Datos de la Densitometría ósea (DXA).

	Tscore	CMO (g/cm ²)
Columna lumbar	0,7	0,970
Fémur	-0,9	0,749
Cuerpo total	-1,7	0,956
Antebrazo izquierdo	-3,1	0,404



La paciente es referida a cirujano oncológico, se realiza la cervicotomía exploradora realizando ultrasonido transoperatorio, localizando lesión compatible con adenoma paratiroideo ubicado en lóbulo izquierdo de la glándula tiroides (Fig 5B), con toma de muestra sérica de PTH basal con valor de 1204 pg/mL y calcio sérico de 11,03 mg/dL; 20 minutos posterior a la exéresis del tumor la determinación de PTH intraoperatoria fue de 132 pg/mL y de calcio 9,0 mg/mL, siendo

éste un marcador clave cuando se realiza un buen manejo quirúrgico. Durante el postoperatorio se cumple infusión con gluconato de calcio al 10%, para prevención de síndrome de hueso hambriento; la paciente egresa al segundo día con suplementación de calcio y calcitriol.

El estudio histopatológico reportó Adenoma de Glándula Paratiroides (ver Fig 7 macro y Fig. 8 micro).



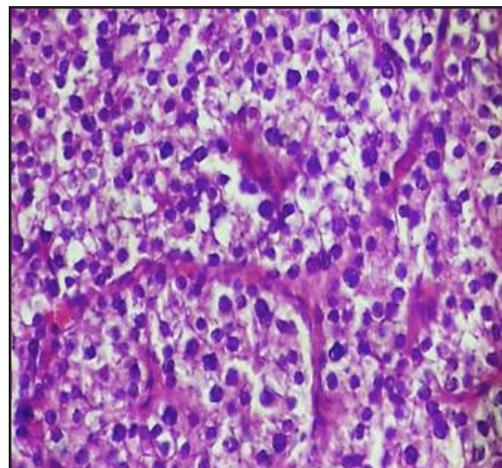
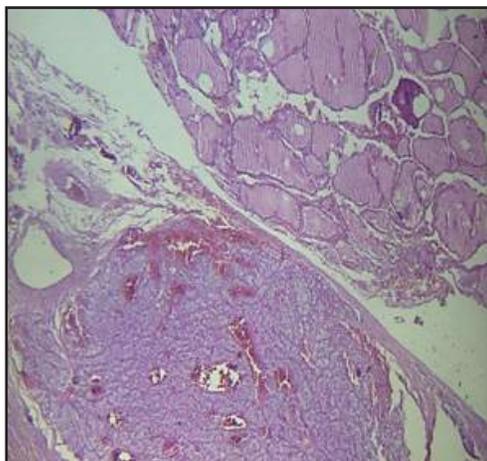


Fig. 8: Se observan células poliédricas, con abundante citoplasma eosinófilo, con núcleos de contornos regulares (células principales), dispuestas en masas sólidas y separadas en grandes lóbulos por delicados tabiques de tejido fibroconectivo (neoplasia benigna epitelial: Adenoma de paratiroides).

DISCUSIÓN:

Las metástasis esqueléticas aisladas de origen desconocido son relativamente raras. Alrededor del 90% de los pacientes con MTs óseas se presentan con lesiones múltiples y la probabilidad de ser metastásicas aumenta en relación con el número de focos encontrados por estudios de imágenes. Sin embargo, lesiones benignas múltiples pueden simular un cáncer y ser un verdadero reto para el clínico en el diagnóstico diferencial, lo que hace prudente investigar las causas benignas en pacientes con o sin cáncer establecido. Se presenta el caso de una paciente con múltiples lesiones líticas en estudios imagenológicos, hipercalcemia, y pancreatitis recurrente que condujo a la búsqueda etiológica de origen metastásico en el contexto de un tumor oculto.

El hiperparatiroidismo produce trastornos del metabolismo óseo como osteopenia, osteoporosis y en ocasiones tumores pardos. La incidencia de las lesiones óseas en el entorno del hiperparatiroidismo ha disminuido desde el 80% hasta el 15% en nuestros días, disminución que es atribuible al mejor control de la hipercalcemia en pacientes asintomáticos y a la generalización de los estudios bioquímicos. Los tumores pardos son lesiones óseas benignas, pero localmente destructivas, cuyo diagnóstico diferencial con MTs u otro tipo

de tumores primarios, puede ser complicado. Los tumores pardos, inicialmente pueden manifestarse clínicamente por crecimiento lento, masas dolorosas, debilidad y artralgias, similar a la presentación en nuestra paciente. Con mayor frecuencia se han visto asociados a HPTP en aproximadamente un 3% de los casos, en comparación con su asociación con el hiperparatiroidismo secundario que sólo se presenta en un 1,5-1,7% de los casos. Suelen aparecer en la quinta y sexta década de la vida, siendo las mujeres las más frecuentemente afectadas⁷.

El tumor pardo puede ser visto en todo el sistema esquelético, pero preferentemente se encuentra en los metacarpianos, falanges, mandíbula, cráneo, pelvis, clavícula, costillas, fémur, columna vertebral, y rara vez en el seno esfenoidal. Las anomalías del esqueleto pueden ser diagnosticadas como metástasis óseas múltiples o primarias de tumor óseo, ya que las MTs óseas del cáncer también se caracterizan por múltiples lesiones focales en localizaciones similares en la gammagrafía ósea. El 80% de los tumores pardos surgen como complicación del adenoma de paratiroides, como en nuestro caso, y de los restantes el 50% se debe a hiperplasia paratiroidea.

Actualmente los tumores pardos son un fenómeno clínico raro en los países desarrollados como

resultado de la mejora de las técnicas analíticas para el diagnóstico de hiperparatiroidismo, que se realiza en una fase asintomática de la enfermedad, aunque aún existe la posibilidad de encontrar pacientes con lesiones óseas avanzadas, por lo que lesiones múltiples benignas constituyen un verdadero reto en el diagnóstico diferencial con cáncer, como ocurrió en nuestra paciente.

La técnica habitual para la detección de patología paratiroidea es la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi. Presenta una sensibilidad del 85–100% en adenomas y una especificidad cercana al 100% si no existe patología tiroidea concomitante⁹⁻¹². No existen muchos trabajos que traten sobre la utilidad de la PET/TAC-18F-FDG en la patología tumoral paratiroidea, aunque parece que la combinación de ambas técnicas (PET/TAC-18F-FDG y ^{99m}Tc -sestamibi) tiene una sensibilidad del 80–90%^{9,11}.

La CT/PET- FDG se ha utilizado comúnmente para distinguir lesiones malignas de las lesiones benignas. Por otro lado, en el estudio inicial de nuestro paciente, la CT/PET-18F-FDG no permitió realizar el diagnóstico diferencial entre metástasis óseas y tumores pardos, ya que ambas lesiones pueden presentar una alta afinidad por la 18F-FDG. Se describe que en pacientes con niveles de calcio y PTH muy elevados, nefrolitiasis y presencia de múltiples lesiones destructivas esqueléticas⁸, el CT/PET con 18F-FDG arroja falsos positivos debido a la hipercaptación de este radionúclido por los macrófagos que se encuentran en estas lesiones, así como por los acúmulos de hemosiderina que le dan el nombre característico a dichos tumores⁹⁻¹². El mecanismo sugerido involucra el metabolismo de la glucosa intracelular en los macrófagos, que puede desempeñar un papel para la captación elevada de FDG en estos tumores¹³.

La mayoría de los falsos negativos en el ^{99m}Tc -sestamibi están en relación con el tamaño tumoral, de forma que pequeñas lesiones (menos de 300 g) pueden pasar desapercibidas, sin embargo, puede suceder que tumores de gran tamaño tampoco se detecten por la ^{99m}Tc -sestamibi (en nuestro caso el tumor medía 3,5×2,8×2 cm). No-

sotros logramos el diagnóstico mediante la gammagrafía mostrando el área hipercaptante en el lóbulo izquierdo (zona focal de intensa actividad que se relaciona con lóbulo izquierdo en su aspecto medio e interno, compatible con hiperplasia o adenoma) correspondiente al adenoma de paratiroides. El diagnóstico de tumores pardos debe ser considerado en pacientes con niveles elevados de calcio, de fosfatasa alcalina y de PTH, que presentan múltiples lesiones óseas destructivas que están imitando lesiones óseas metastásicas en las imágenes de TC/PET, donde el gammagrama ^{99m}Tc -sestamibi, sigue siendo el método ideal para el diagnóstico.

El tratamiento de estos tumores consiste en la corrección de la causa del hiperparatiroidismo. Así, la mayoría de los tumores involucionan, aunque en un tiempo variable que va de 6 meses a 5 años. Se piensa que el factor que más influye en esta evolución es la edad del paciente, con tiempos menores en los pacientes más jóvenes.

El tratamiento de nuestra paciente fue la cirugía, se resecó el adenoma de paratiroides izquierdo; esta descrito que el tratamiento del HPTP puede ser suficiente para generar la mineralización e incluso la desaparición de los tumores pardos. En los casos de tumores persistentes o de formas rápidamente progresivas podrían requerirse extirpación o curetaje del tumor pardo. Por otra parte, la severidad de la alteración de la masa ósea impone el manejo con bifosfonatos, calcio y vitamina D.

CONCLUSIÓN:

Aunque es raro en la actualidad que el HPTP cause tumor pardo como primera manifestación, es una importante entidad en el diagnóstico diferencial en pacientes que se presentan con múltiples lesiones óseas, enfocadas en el contexto metastásico. Los tumores pardos son causa potencial de falsos positivos con CT/PET en la evaluación de pacientes con tumor primario desconocido o MTS esqueléticas, donde análisis básicos de metabolismo fosfo-cálcico y gammagrama paratiroideo con ^{99m}Tc -sestamibi son las herramientas diagnósticas en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hatfield E, Turner J. Hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism. *Medicine*. 2005; 33:52-54.
2. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005; 11: 49-54.
3. Elaraj DM, Clark OH. Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J* 2008;12: 32-37.
4. Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs* 2006; 66: 2189-2211.
5. Tan G, Shiran M, Swaminathan M, Phang K, Rohaizak M. Large retrosternal parathyroid carcinoma with primary hyperparathyroidism. *Asian J Surg* 2007; 30: 286-289.
6. Hsu CH, Liew PL, Wang W, Leung TK, Yang KM. Enhanced FDG uptake in brown tumors mimics multiple skeletal metastases in a patient with primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol* 2008; 49: 949- 950.
7. Nassar GM, Ayus JC. Images in clinical medicine. Brown tumor in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1652.
8. Miyakoshi M, Kamoi K, Takano T, Nishihara M, Kawashima T, Sudo N, Togashi K, Emura I, Williams D. Multiple Brown tumors in primary hyperparathyroidism caused by an adenoma mimicking metastatic bone disease with false positive results on computed tomography and Tc-99m Sestamibi imaging: MR findings. *Endocr J* 2007; 54: 205-210.
9. Su WA, Chen CF, Huang CK, Chen PC, Chen WM, Chen TH. Primary hyperparathyroidism with brown tumor mimicking metastatic bone malignancy. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 177-180.
10. Ullah E, Ahmad M, Asmat Ali S, Redhu N. Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 1040-1042.
11. Seki K, Hashimoto K, Hisada T, Maeda M, Satoh T, Uehara Y, Matsumoto H, Oyama T, Yamada M, Mori M. A patient with classic severe primary hyperparathyroidism in whom both Tc-99m MIBI scintigraphy and FDG-PET failed to detect the parathyroid tumor. *Intern Med* 2004; 43: 816-823.
12. Sager S, Aliyev A, Halac M, Oztürk T. Positron emission tomography/computed tomography imaging of brown tumors mimicking multiple skeletal metastases in patient with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 850-852.
13. Meydan N, Barutca S, Guney E, Boylu S, Savk O, Culhaci N, Ayhan M. Brown tumors mimicking bone metastases. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 950-953.
14. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 639-47.

SÍNDROME DE PENDRED. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Yubriangel Reyes, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Yajaira Zerpa.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 200-203

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso clínico de Síndrome de Pendred, patología poco frecuente en la edad pediátrica que engloba sordera congénita y bocio.

Caso clínico: Preescolar femenina de 5 años y 4 meses, cuya madre refiere enfermedad actual de 3 meses de evolución caracterizada por presentar aumento progresivo de volumen en cara anterior de cuello, sin cambios de coloración, ni temperatura, no doloroso, concomitantemente somnolencia, estreñimiento e hipoactividad. Examen Físico: Peso 14,700 Kg (<P3), Talla 99,2cm (P3), piel áspera al tacto, cuello móvil, corto, con bocio difuso visible y palpable (grado II); neurológico: se aprecia poca comunicación con el examinador, no obedece a órdenes verbales, solo al emplear lenguaje mímico por lo que impresiona hipoacusia. Es evaluada por el servicio de ORL y neurología quienes plantean sordera neurosensorial. Exámenes paraclínicos: TSH: 24,20 μ IU/mL, T4L: 0,426 ng/dL. Anticuerpos anti TPO y anti tiroglobulínicos negativos. Colesterol total: 234 mg/dL. Edad ósea Greulich y Pyle: 2,5 años para edad cronológica de 5,3 años. Ultrasonido tiroideo: glándula tiroidea de aspecto globoso, parénquima difuso con hipervascularización, lóbulo derecho de 4,35 cc, lóbulo izquierdo 4,50 cc. Test de perclorato: 38% de descarga de yodo radioactivo (Positivo). Se diagnóstica Síndrome de Pendred y se inicia tratamiento con levotiroxina 25 μ g al día.

Conclusión: La prevalencia del Síndrome de Pendred se reporta alrededor de 7,5%. Probable subdiagnóstico, lo cual debe evitarse, considerando que se trata de una patología con carácter autosómico recesivo que amerita tratamiento y consejo genético oportuno dadas las implicaciones en el desarrollo psicomotor y el riesgo de recurrencia en la descendencia.

Palabras clave: Bocio, Sordera Congénita, Síndrome de Pendred.

ABSTRACT

Objective: To present a clinical case of Pendred syndrome, a rare pathology in children that includes congenital deafness and goiter.

Clinical case: Preschool female 5 years and 4 months of age, whose mother refers disease of 3 months of evolution characterized by progressive increase in volume of the anterior neck, without redness, heat, or pain; concomitantly drowsiness, constipation and hypoactivity. Physical Examination: Weight 14.700 Kg (<P3), Height 99.2 cm (P3), rough skin to touch, mobile and short neck with visible and palpable diffuse goiter (Grade II). Neurological: poor communication with the examiner, she did not obey verbal commands, just by using sign language so that hypoacusia was diagnosed. The otorrino and neurology services pose sensorineural deafness. Laboratory test results: TSH: 24.20 mIU/mL, FT4: 0,426 ng/dL. Anti TPO and anti-tiroglobuline antibodies negatives. Total cholesterol 234 mg/dL. Greulich and Pyle bone age: 2.5 years (chronological age 5.3 years). Thyroid ultrasound: globular appearance of the thyroid gland, diffuse parenchymal, hypervascularization, right lobe of 4.35 cc, and left lobe of 4.50 cc. Perchlorate Test: 38% of radioactive iodine discharge (Positive). Pendred syndrome is diagnosed and treatment is initiated with levothyroxine 25 μ g every day..

Conclusion: The prevalence of Pendred syndrome is reported around 7.5%. There is probably subdiagnosis, which should be avoided, considering that it is an autosomal recessive disease that requires treatment and appropriate genetic counseling, given the implications on psychomotor development and recurrence risk in the offspring.

Key words: Goiter, Congenital Deafness, Pendred syndrome.

Artículo recibido en: Marzo 2014. Aceptado para publicación en: Junio 2014.

Dirigir correspondencia a: Yubriangel Reyes; Email: yubrireyes@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Pendred, descrito por primera vez en 1896 por Vaughan Pendred¹, es un desorden autosómico recesivo cuyo gen es referido como PDS o SLC26A4, cromosoma 7q 319,10 que codifica la proteína pendrina², la cual es una proteína transportadora transmembrana expresada en el oído interno, en la membrana apical de la célula tiroidea y el riñón³. La pendrina se localiza en la membrana apical, facilita la salida del yodo al folículo tiroideo. Hasta la fecha, se han demostrado más de 100 mutaciones del gen PDS², y la alteración tiroidea en estos enfermos es variable, generando bocio en un alto porcentaje (70-80%) y aproximadamente la mitad de ellos cursa con hipotiroidismo^{4,5}. Por otra parte, algunos informes de casos han mostrado una asociación entre bocio, hipotiroidismo congénito y sordera neurosensorial con mutaciones en el gen de la peroxidasa tiroidea^{6,7}.

En este sentido presentamos el caso de una preescolar que cursa con Síndrome de Pendred, patología poco frecuente en la edad pediátrica que engloba sordera congénita y bocio.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de preescolar femenina de 5 años y 4 meses, natural de Mérida, procedente de Chiguará, cuya madre refiere enfermedad actual de 3 meses de evolución caracterizada por presentar aumento progresivo de volumen en cara anterior de cuello, sin cambios de coloración, ni temperatura, no doloroso, concomitantemente somnolencia, estreñimiento e hipoactividad, con poca comunicación con el medio externo, motivo por el cual consulta a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Es producto de madre de 37 años, IX gesta, embarazo controlado, a término, parto distócico por distocia de dilatación, con un peso al nacer de 3300 g y talla de 43 cm. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses, luego mixta, ablactación a los 5 meses, actualmente integrada a la dieta familiar.

En cuanto al desarrollo psicomotor destaca

retardo en el mismo, dado por inicio de la deambulación a los 3 años, y primeras palabras a los 4 años. Esquema de inmunización completo. Niega antecedentes perinatales y familiares de importancia

El examen físico reporta Fc: 100 x', Fr: 20 x', Peso: 14,700 kg, Talla: 99,2 cm. Talla madre: 1,56 m, Talla padre: 1,72 m, potencial genético de talla: 1,58±9 cm. Percentil peso/edad: < 3, Percentil talla/edad: 3. Edad cronológica: 5,3 años. Paciente en condiciones clínicas estables, eupneica, hidratada, normocéfala, piel morena clara, escasa lubricación, levemente áspera al tacto, normotérmica, con lesiones tipo manchas hiperocrómicas a predominio de región dorsal de ambas manos, varias aisladas de aproximadamente 0,3 mm, de bordes definidos, sin modificaciones a la digitopresión. Conjuntiva palpebral rosada, mucosa oral húmeda, lengua central de tamaño adecuado a cavidad oral, cuello móvil, corto, tiroides visible y palpable, bocio grado II, tórax simétrico normoexpansible, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitorax sin agregados, RsCsRs normofonéticos S/S, abdomen blando, no doloroso a la palpación, no visceromegalias, RsHsAs presentes, genitales acorde a edad y sexo tanner I, extremidades simétricas sin edema. Neurológico, poca comunicación con el examinador, no obedece a órdenes verbales, solo al emplear lenguaje mímico por lo que impresiona hipoacusia, sin déficit motor.



Fig. 1: Vista anterior donde se observa el bocio.

El laboratorio refleja TSH: 24,20 μ IU/mL, T4L: 0,426 ng/dL. Anticuerpos anti TPO y anti tiroglobulínicos negativos. Colesterol total: 234 mg/dL. Edad ósea Greulich y Pyle: 2,5 años para edad cronológica de 5,3 años. Ultrasonido

tiroideo: glándula tiroides de aspecto globoso, parénquima difuso con hipervascularización, lóbulo derecho de 4,35 cc, lóbulo izquierdo 4,50 cc. Test de perclorato: 38% de descarga de yodo radioactivo (Positivo).

Ante los hallazgos de preescolar con bocio grado II, poca comunicación con el medio externo, piel seca, estreñimiento, hipoacusia, hipercolesterolemia y TSH elevada con test de perclorato positivo se plantea hipotiroidismo primario congénito secundario a probable dishormonogénesis, decidiéndose iniciar terapia con levotiroxina 25 µg/día. Al ser evaluada por ORL y neurología reportaron sordera neurosensorial.

DISCUSIÓN

Dentro de las principales etiologías del hipotiroidismo primario congénito se describen agenesia, hipoplasia o ectopia de la glándula tiroides y dishormonogénesis⁸.

Dentro de las dishormonogénesis están bien estudiadas las mutaciones de la mayoría de los trastornos enzimáticos que ocurren tanto en el borde basocelular como en el apical del tirocito, y que ocasionan un hipotiroidismo congénito con glándula normosituada. En el borde basolateral se pueden encontrar mutaciones inactivantes del receptor de la TSH, mutaciones inactivantes del symporter Na⁺/I⁻; a nivel del borde apical se describen defectos de organificación del yoduro¹⁰, mutaciones del gen de la tiroperoxidasa¹¹, deficiencia de oxidasa, defectos en la síntesis de tiroglobulina, deficiencia de desyodación/desyodasas y alteraciones de la pendrina. En el Síndrome de Pendred (7,5-10/10.000 RN) se describe alteración de la proteína pendrina que es el producto del gen ubicado en 7q3, es un cotransportador de Cl⁻/I⁻ a través de la membrana apical, el proceso es por difusión pero contra gradiente electroquímico como en el caso del intercambiador Na⁺/I⁻. El gen de la pendrina se expresa en la tiroides y a nivel del oído, en la cóclea y conductos endolinfáticos³. Debido a esta expresión en diversos órganos, sus características son:

-Hipotiroidismo por dishormonogénesis con test de descarga de perclorato positivo, debido a que el proceso de organificación se retrasa y durante las primeras 2 horas se observa descarga, de un 15 a un 80% del yodo radioactivo, tras administración de perclorato, sin embargo, el test puede ser positivo en otras patologías¹². El fundamento del test radica en que en la tiroides normal el yoduro incorporado se organifica rápidamente incorporándose a las yodotirosinas (MIT y DIT), existiendo una fracción pequeña de yoduros inorgánicos intratiroideos. La administración de perclorato por vía oral, por acción competitiva, bloquea la captación de radioyodo por la tiroides y libera el yodo inorgánico intratiroideo, pero no el organificado. Para la realización del mismo se procede a determinar una captación de radioyodo con dosis estándar de ¹²³I con control a las 2 horas, posteriormente se administra por vía oral una dosis de perclorato de potasio que varía de 10 a 500 mg de acuerdo a la edad del paciente y se controla la captación 2 horas después. Se interpreta como normal cuando la descarga es inferior al 10%, de tal manera que un porcentaje mayor de descarga es interpretado como un test positivo¹³.

En nuestro caso, fueron evidentes manifestaciones de hipofunción dadas por somnolencia, estreñimiento, hipoactividad y retardo del desarrollo psicomotor, con paraclínica de hipofunción dado por TSH: 24,20 µIU/mL, T4L: 0,426 ng/dL y con la prueba positiva de perclorato (descarga de 38%), que sugiere presencia de dishormonogénesis.

-Bocio, aunque no es esencial para el diagnóstico, ya que sólo se halla en el 50% de los casos descritos y ocurre cuando el diagnóstico se realiza tardíamente en la infancia o adolescencia³. En nuestro caso se evidenció un bocio difuso grado II en una paciente perteneciente al grupo etario donde es más frecuente el hallazgo de bocio.

-Sordera neurosensorial¹⁴. La primera malformación asociada en la sordera neurosensorial fue la cóclea tipo Maldini, en la que existe una cóclea rudimentaria con una sola cavidad; sin embargo, las anomalías más comúnmente

halladas posteriormente y consideradas como diagnósticas son: el ensanchamiento del acueducto vestibular (esencial) y las malformaciones en el saco endolinfático y conducto endolinfático caracterizadas gracias a los estudios con resonancia magnética nuclear (RMN)^{15,16}. Parece representar el 10% de todos los casos de sordera neurosensorial hereditaria congénita³. En nuestro caso al ser evaluada la paciente por el servicio de otorrinolaringología y tras realizar test audiométricos, se plantea sordera neurosensorial, no se realiza RMN por no disponibilidad del recurso.

Se han descrito numerosas mutaciones del gen que ocasionan el síndrome de Pendred, y existen muchas variedades fenotípicas, pero el mecanismo íntimo por el que se produce la dishormonogénesis no está bien establecido².

En conclusión, a pesar de que no se cuenta con el análisis molecular, ante los hallazgos clínicos presentados de hipotiroidismo primario congénito por probable dishormonogénesis (Test de perclorato positivo), bocio y sordera se plantea que la paciente cursa con un Síndrome de Pendred, del cual existe un probable subdiagnóstico, el cual debe evitarse, considerando que se trata de una patología con carácter autosómico recesivo que amerita tratamiento y consejo genético oportuno dadas las implicaciones en el desarrollo psicomotor y el riesgo de recurrencia en la descendencia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pendred V. Deaf mutism and goitre. *Lancet* 1896; 2:532.
- Cengiz K, Mehtap K, Ahmet U, Murat A. Congenital Goitrous Hypothyroidism, Deafness and Iodide Organification Defect in Four Siblings: Pendred or Pseudo-Pendred Syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:81-84.
- García Á, Montesinos I, Muñoz A, Rubio J, García J, Álvarez J. Síndrome Pendred: una causa de bocio relacionada con sordera. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:428-30.
- Scott DA, Wang R, Kreman TM, Andrews M, McDonald JM, Bishop JR, Smith RJ, Karniski LP, Sheffield VC. Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet* 2000;9:1709-1715.
- Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, Grossman A, Jan H, Britton K, Kendall-Taylor P, Trembath R. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet* 1999;36:595-8.
- Ishikawa N, Eguchi K, Ohmori T, Momotani N, Nagayama Y, Hosoya T, Oguchi H, Mimura T, Kimura S, Nagataki S, Ito K. Defective organification of iodide causing congenital goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:376-383.
- Pfarr N, Borck G, Turk A, Napiontek U, Keilmann A, Müller-Forell W, Kopp P, Pohlenz J. Goitrous congenital hypothyroidism and hearing impairment associated with mutations in the TPO and SLC26A4/PDS genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2678-2681.
- Ferenc P, Ágota M. Congenital Disorders of the Thyroid: Hipo/Hiper. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38: 491-507.
- Vicens C, Clemente M, Carreño A. Fisiopatología del hipotiroidismo congénito primario. *Endocrinol Nutr* 2005;52:431-445.
- Rodríguez AM, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M, Bidart JM, Pourcher T. Identification and characterization of a putative human iodide transport located at the apical membrane of thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3500-3503.
- Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, Propato FV, Juvenal G, Chester HA, Vassart G. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992;90:1200-4.
- Kopp P, Pesce L, Solis SJC. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:260-268.
- Pombo M. Pruebas diagnósticas especiales. Manual de pediatría práctica, 4ta edición. 1992. Pág 33.
- Yong AM, Goh SS, Zhao Y, Eng PHK, Koh LKH, Khoo DHC. Two Chinese families with Pendred's syndrome-radiological imaging of the ear and molecular analysis of the Pendrin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3907-11
- Johnsen T, Videabek H, Olesen KP. CT-scanning of the cochlea in Pendred's Syndrome. *Clin Otolaryngol* 1989; 14:389-393.
- Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, Maghnie M, Paggella F, Bianchi P, Weber G, Persani L, Beck-Peccoz P. Molecular analysis of the Pendred's syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of the true Pendred's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2469-2475.

MANEJO DE PACIENTES CON HIPOPARATIROIDISMO.

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

Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Genoveva Pedrique, Judith Pérez, Yajaira Zerpa, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 204-213

RESUMEN

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrina poco común que se caracteriza por niveles bajos de calcio sérico, niveles altos de fosfato sérico y niveles inapropiadamente bajos o ausentes de hormona paratiroidea (PTH) en la circulación. La enfermedad puede aparecer como una patología aislada o en asociación con otra patología. Usualmente la enfermedad es de tipo hereditaria, aunque la causa más común en el adulto es el hipoparatiroidismo adquirido postquirúrgico. La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas como parestesias, calambres o tetania, pero eventualmente también podría manifestarse como convulsiones, broncoespasmo, laringoespasmo o arritmias cardíacas. Es importante identificar si la hipocalcemia está asociada o no con un nivel sérico ausente o inapropiadamente bajo de PTH (hipoparatiroidismo) o si la hipocalcemia está asociada con el correspondiente aumento compensatorio de dicha hormona. La anamnesis, las características fenotípicas, la evaluación radiológica y el apropiado perfil bioquímico son determinantes para realizar un diagnóstico correcto. La hipocalcemia sintomática puede ser una emergencia médica que requiera la administración aguda vía endovenosa de calcio. La meta terapéutica principal del manejo crónico incluye mantener en un rango aceptable los niveles de calcio sérico, fosforo sérico y la excreción urinaria de calcio en 24 horas.

Palabras clave: hipoparatiroidismo; calcio; genética; hormona paratiroidea; hipocalcemia.

ABSTRACT

Hypoparathyroidism is an uncommon endocrine deficiency disease characterized by low serum calcium levels, elevated serum phosphorus levels, and absent or inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH) in the circulation. The disease may appear as an isolated disorder or in association with other organ defects. Usually the disease is identifiable as hereditary, although the most common acquired cause of hypoparathyroidism in adults is postsurgical. Patients with hypoparathyroidism most often present with paresthesia, cramps, or tetany, but the disorder may also manifest acutely with seizures, bronchospasm, laryngospasm, or cardiac rhythm disturbances. The major general distinction to be made is whether the hypocalcemia is associated with an absent or inappropriately low serum PTH concentration (hypoparathyroidism) or whether the hypocalcemia is associated with an appropriate compensatory increase in PTH. The anamnesis, phenotypical features, radiology evaluation and some biochemical profiles are determinant in an appropriate diagnosis. Symptomatic hypocalcemia can be a medical emergency requiring acute intravenous administration of calcium. The primary goals of chronic management include maintaining within an acceptable range the following indexes: serum total calcium, serum phosphorus and 24-h urine calcium excretion.

Keywords: hypoparathyroidism; calcium; genetics; parathyroid hormone; hypocalcemia.

HIPOPARATIROIDISMO

Definición:

El hipoparatiroidismo es un trastorno causado por la disminución de la acción de la Parathormona (PTH), bien sea por alteración en su síntesis, su secreción o en su acción periférica, dando lugar

a hipocalcemia e hiperfosfatemia¹, definida hipocalcemia, como los niveles bajos de calcio total (corregido por albumina) o de calcio iónico, según los rangos especificados por el laboratorio².

Los valores normales de calcio total oscilan entre 8,5-10,5mg/dL, los de calcio iónico se

Artículo recibido en: Mayo 2014. Aceptado para publicación en: Septiembre 2014.

Dirigir correspondencia a: Julio César Pacheco; Email: juliocesarpacheco9580@hotmail.com

sitúan en 2,26-2,6 mmol/L y los de fósforo de 3 a 4,5 mg/dL. El calcio sérico está regulado por 3 hormonas principales, la PTH, la Vitamina D y la calcitonina, con sus efectos específicos sobre intestino, riñón y esqueleto. Los valores normales de PTH varían de 10 a 65 pg/mL^{3,4}

Fisiología y Fisiopatología del metabolismo fosfocálcico:

Las glándulas paratiroides son cuatro, localizadas por detrás de la glándula tiroides. Producen PTH, principal reguladora de la fisiología del calcio².

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular en un margen normal. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, queda contrarrestada por mayor secreción de PTH. La PTH ejerce su función a través de: 1) aumento de la resorción ósea, que lleva a liberación de calcio por parte del hueso hacia la sangre; 2) disminución de la eliminación renal de calcio y 3) acción indirecta sobre el aumento de la absorción de calcio en el intestino a través de la estimulación de la producción de calcitriol, forma activa de la vitamina D [1,25(OH)₂D]^{4,5}.

El calcio, a través del sensor de calcio, y la vitamina D, a través de su receptor nuclear, inhiben la síntesis y liberación de PTH. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular⁵.

En el hipoparatiroidismo disminuye la concentración de calcio sérico como resultado de la alteración en la producción o en la acción de la PTH, lo que conlleva a la disminución de los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol e inactivación de los osteoclastos, disminuyendo así la absorción de calcio intestinal y el aporte de calcio desde el hueso al líquido extracelular. Por otra parte, a nivel renal aumenta la excreción de calcio y la absorción de fosfatos asociados a la disminución de la actividad renal de la PTH^{1,3,6}.

Clasificación:

Según la etiología del hipoparatiroidismo, se puede

establecer una clasificación que sirve de ayuda diagnóstica y terapéutica a la hora de catalogar la enfermedad y decidir conductas de tratamiento. Puede aparecer como una enfermedad aislada o acompañarse de trastornos en otros órganos. El hipoparatiroidismo hereditario es usualmente clasificado según el tipo de defecto genético que presenta el paciente. A su vez los defectos genéticos suelen formar parte de síndromes complejos de afectación multiorgánica. Así se tiene:

1.-Hipoparatiroidismo verdadero:

Se trata de la inadecuada actividad de la PTH, o ausencia de la misma, iatrogénica o no, que conduce a descenso por debajo del rango normal de las concentraciones plasmáticas de PTH y de calcio⁷. Las causas son:

a.-Destrucción o remoción del tejido paratiroideo:

-Hipoparatiroidismo Postquirúrgico: Esta forma de hipoparatiroidismo adquirida es la más frecuente, y se produce como resultado de la retirada inadvertida o daño irreversible de las paratiroides, durante la tiroidectomía, paratiroidectomía, o disección radical del cuello^{2,8}. Este hipoparatiroidismo puede ser transitorio, y puede evidenciarse en 6 a 46% de los pacientes sometidos a tiroidectomía total, o permanente en un 4,4 a 33% de los pacientes, dependiendo de las series evaluadas^{4,9}. Se considera que el hipoparatiroidismo postquirúrgico es permanente, cuando el mismo persiste 6 meses después de la intervención quirúrgica².

En los casos de hiperplasia paratiroidea propia de los síndromes neoplásicos endocrinos múltiples (NEM), se debe realizar remoción de las paratiroides como opción terapéutica, y aunque se han descrito técnicas de autotransplantes parciales de glándulas paratiroideas en un intento por restablecer los niveles de PTH y calcio, con buenos resultados, la mayoría de los pacientes desarrollan hipoparatiroidismo postquirúrgico⁸.

-El Síndrome de Hueso Hambriento: Es una complicación temida en los casos de pacientes que cursan con hiperparatiroidismo y que

deben ser sometidos a paratiroidectomía para corregir el trastorno. Se desarrolla posterior a la intervención quirúrgica. Inicialmente durante el estado de hiperparatiroidismo, los niveles altos de PTH causan hipercalcemia, la mayor parte de esta hipercalcemia proviene de la actividad resorptiva del hueso. Cuando las glándulas paratiroides responsables de la hiperproducción de PTH son removidas, los niveles de PTH caen de forma abrupta en el postoperatorio llevando al paciente a un estado transitorio de hipoparatiroidismo. El hueso que ha estado desprovisto de calcio, ávidamente retiene calcio bajo la influencia de los osteoblastos con la finalidad de remineralizar el hueso. El organismo ahora desprovisto de PTH y con una captación ósea de calcio aumentada queda expuesto a una disminución abrupta de los niveles de calcio en sangre, desarrollando una hipocalcemia severa¹⁰.

-Hipoparatiroidismo autoinmune: Es la segunda causa más frecuente de hipoparatiroidismo reportado en la literatura. Puede presentarse de forma aislada o como parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes. Se han descrito tanto autoanticuerpos contra el tejido paratiroideo como autoanticuerpos contra el receptor sensible de calcio extracelular (anti-CaRs)¹¹.

-Destrucción paratiroidea inducida por radiación.

-Infiltración metastásica de las paratiroides.

-Infiltración de las paratiroides por metales pesados.

b.-Alteración de la acción de PTH:

-Depleción severa de magnesio: La depleción o el exceso de magnesio puede causar hipocalcemia como consecuencia de un hipoparatiroidismo funcional. El magnesio es esencial para la secreción de PTH y la activación del receptor de PTH. En la hipomagnesemia, los niveles de PTH son inapropiadamente bajos lo que conlleva a una actividad disminuida de la misma tanto en riñón como en hueso².

-Hipermagnesemia: En casos raros, cuando se administra magnesio por vía parenteral (por ej. el tratamiento tocolítico) o se acumula en presencia de insuficiencia renal, aumentando sus niveles, la secreción de PTH es entonces inhibida. El magnesio, como el calcio, puede activar los receptores extracelulares de calcio y suprimir la liberación de PTH. Una vez que se corrige la hipermagnesemia, se reanuda la capacidad de secreción de la PTH y su adecuada respuesta².

-Alteración constitutiva del receptor sensible de calcio (CaSRs): Se presenta de forma hereditaria con patrón autosómico dominante como en el caso del hipoparatiroidismo familiar o como casos esporádicos. El receptor activado de calcio suprime la secreción de PTH, lo que lleva al desarrollo de hipocalcemia temprana, que se evidencia generalmente con convulsiones neonatales. A su vez, el receptor de calcio a nivel renal también se activa y conlleva a la excreción urinaria excesiva de calcio¹².

c.-Desórdenes genéticos que afectan la síntesis y acción de la PTH:

-Síndrome de Di George (delección 22q11.2): Se caracteriza por aplasia o hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, cardiopatías congénitas y alteraciones faciales. Forma parte, junto a síndromes con fenotipos similares, como el síndrome velo-cardio-facial y el síndrome conotruncal-facial, de la alteración genética conocida como CATCH 22 (delección 22q11) acrónimo de cardiac defects, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia¹³.

-Hipomagnesemia familiar.

-Hipoparatiroidismo con linfedema.

-Hipoparatiroidismo con sordera sensorial.

2.-Pseudohipoparatiroidismo (PHP): Existe una resistencia periférica a la acción de la PTH, por lo tanto la misma se encuentra normal o aumentada, con niveles bajos de calcio sérico y niveles elevados de fósforo¹. Puede ser:

-Tipo Ia: Se exhibe un defecto en la actividad de la proteína Gsa (mutación GNSA), que se encuentra en los túbulos contorneados proximales del riñón. Cuando se hereda por línea materna se expresa como el síndrome de Osteodistrofia Hereditaria de Albright, caracterizado por cara redonda, retardo mental, frente pronunciada, talla baja, obesidad, braquidactilia y/o osificación ectópica. Cuando se hereda por línea paterna presenta solo algunas de las características del síndrome dado que el alelo normal también se expresa. A este último se le denomina pseudopseudohipoparatiroidismo.

-Tipo Ib: también presenta deficiencia en la actividad de la proteína Gsa. Se hereda de forma autosómica dominante por línea materna (microdeleciones en el locus GNAS). Sin embargo no comparte las anomalías esqueléticas del PHP tipo Ia.

-Tipo Ic: es una variante del PHP tipo Ia, comparte las mismas características del síndrome de Osteodistrofia Hereditaria de Albright aunque se adiciona la resistencia a múltiples hormonas, no solo la PTH. Sin embargo, en este caso no hay deficiencia demostrable de la actividad de la proteína Gsa.

-Tipo II: esta variante no se ha podido clasificar genéticamente y se ha propuesto que pudiera tratarse de un defecto adquirido. Sin embargo, sigue sin poder probarse si aumentos en la secreción de PTH asociados a niveles deficientes de Vitamina D pudieran llevar a un estado de resistencia a PTH con hiperfosfatemia, siendo lo característico en estos pacientes.

-Pseudopseudohipoparatiroidismo: se presenta cuando se hereda por línea paterna el defecto genético sobre la proteína Gsa, en este caso el alelo normal también se expresa y por tanto no se desarrollan todas las anomalías asociadas^{1,2}.

3.-Hipoparatiroidismo neonatal transitorio: Se presenta con relativa frecuencia en el caso de que la madre curse con un adenoma paratiroideo que le ocasione un estado de hipercalcemia durante el embarazo, lo cual induce en el feto un estado de hipoparatiroidismo que persiste al nacer y

que desaparece al cabo de uno o varios meses. La mayoría de los pacientes tienen una evolución benigna con recuperación total. Aunque también se ha descrito en niños prematuros, por inmadurez de las paratiroides, en la asfixia neonatal o cuando la madre cursa con diabetes gestacional mal controlada, en este caso, asociado a hipomagnesemia y por ende disminución de la secreción de PTH¹.

Manifestaciones Clínicas del Hipoparatiroidismo:

El hipoparatiroidismo se manifiesta por hipocalcemia, la cual puede variar en la expresión sintomática ya que la misma no es patognomónica. La anamnesis debe ir dirigida a buscar signos y síntomas de irritabilidad neuromuscular, incluyendo parestesias, hiperirritabilidad, fatiga, ansiedad, cambios del humor, convulsiones, disfonía, disnea y sibilantes, espasmos musculares, diaforesis y cólicos biliares¹⁴.

Al examen físico se aprecian, espasmos musculares en la región lumbar y miembros inferiores. En hipocalcemias severas se puede desarrollar tetania, incluso en algunos casos laringoespasma y broncoespasma¹⁴. La irritabilidad neuromuscular se pone en evidencia a través de los signos de Chvostek y Trousseau. El signo de Chvostek es la retracción facial especialmente alrededor de la boca, inducida por la percusión del nervio facial ipsilateral y su territorio a lo largo de la región preauricular. El signo de Trousseau es el espasmo del carpo que se produce o induce al inflar el brazalete alrededor del brazo a una presión de 20 mmHg por encima de la obliteración del pulso radial mantenida por 3 a 5 minutos, maniobra que agrava una hipocalcemia ya existente^{2,4}.

En hipocalcemias crónicas se pueden observar: síndromes coreoatetósicos extrapiramidales, parkinsonismo, disartria, inestabilidad emocional, ansiedad, depresión, alucinaciones y psicosis^{15,16}.

Diagnóstico:

El diagnóstico certero del hipoparatiroidismo dependerá del éxito de la anamnesis, apoyado en la exploración clínica de todos los signos y síntomas

antes descritos, y a través de la paraclínica que corrobora el mismo¹.

Anamnesis: Es importante destacar que el paciente con hipocalcemia, no necesariamente cursa con hipoparatiroidismo, y que esta hipocalcemia podría ser expresión de un gran número de patologías, sobre todo, enfermedades crónicas, como insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Ante la sospecha de hipoparatiroidismo, se debe realizar un detallado interrogatorio, para descartar en primer lugar intervención a nivel de cuello, o radiación del mismo, ya que esta es la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido¹¹; en segundo lugar se debe descartar la existencia de otros familiares afectados, debido a la prevalencia de alteraciones hereditarias del metabolismo fosfocalcico^{1,3}. Cuando se plantea el diagnóstico en pacientes pediátricos, al correlacionar hipocalcemia con PTH elevada, más las características fenotípicas, se debe pensar en un pseudohipoparatiroidismo^{1,7,8}.

Exploración Clínica: Esta exploración clínica no solo irá enfocada en demostrar la presencia de signos de hipocalcemia latente (signos de Chvostek y Trousseau), sino a buscar manifestaciones clínicas cardinales de formas específicas de hipoparatiroidismo, y que vienen determinadas por la cronicidad de la misma^{2,5}.

En los pacientes pediátricos tenemos que un fenotipo de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA), sugiere la presencia de PHP1a o de PPHP. También hay que estar atento, ante la presencia de anomalías y malformaciones asociadas (faciales, cardíacas, renales, auditivas), calcificaciones subcutáneas, alteraciones ectodérmicas como candidiasis, vitiligo, alopecia, distrofia ungueal y dentaria, todas ellas en el marco de las distintas formas hereditarias de hipoparatiroidismo, asociadas o no a otras endocrinopatías autoinmunes^{2,4,11}.

Exploración radiológica: De utilidad sobre todo en hipoparatiroidismo congénito, en donde se puede observar acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, coxa vara, cubitus valgus, genus valgus, calcificaciones subcutáneas.

En la tomografía axial computarizada (TAC) se encontrarán calcificaciones, sobre todo a nivel de los ganglios basales en un elevado porcentaje de los casos de hipoparatiroidismo, y en el 100% de los casos de pseudohipoparatiroidismos¹.

Datos de laboratorio: Las pruebas de laboratorio deben incluir calcio total, proteínas totales y fraccionadas, fósforo, magnesio, creatinina, PTH y 25-hidroxivitaminaD. No se menciona el calcio iónico en la literatura consultada, y en nuestra experiencia, ésta no aporta beneficios adicionales. Se debe determinar el calcio sérico corregido por la albúmina, según la fórmula:

Calcio ajustado = Calcio sérico + [0,8 x (4 – albúmina en gr/dL)].

De forma más simplificada, la corrección de calcio total se realiza sumando o restando 0,8 al valor del calcio por cada 1 gr/dL de albúmina que se encuentre por debajo o por encima de 4 gr/dL, respectivamente^{2,6,17}. El hipoparatiroidismo se diagnostica cuando a un nivel de PTH normal o bajo, se asocia hipocalcemia (corregida por albumina) en ausencia de alteración del magnesio². Los niveles de fósforo pueden estar normales, y esto no descarta el HP¹, aunque generalmente están elevados o en el rango alto de la normalidad, tanto en el hipoparatiroidismo, como en el pseudohipoparatiroidismo, siendo clave la alteración de los niveles de PTH, la cual se mantiene elevada en el pseudohipoparatiroidismo^{2,7}. En pacientes con enfermedad renal crónica que han recibido recientemente medios de contraste por haberse realizado resonancia magnética con gadolinio, el calcio ionizado sérico proporciona una evaluación más precisa de la hipocalcemia que el calcio sérico total porque la enfermedad renal crónica inhibe la eliminación de agentes que contienen gadolinio, lo que puede causar pseudohipocalcemia mediante la formación de complejos con colorantes sensibles al calcio y el bloqueo de la detección colorimétrica de calcio. Puesto que el calcio ionizado en suero se mide por la técnica de electrodo selectivo de iones, debe ser usado para la evaluación de la hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica⁴.

Medición de PTH: Se recomienda realizarla a través de IRMA (método inmunoradiométrico) de 3era generación, aunque no se ha desplazado del todo a los de 2da generación. Es útil en la diferenciación entre hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo¹¹. El test de infusión intravenosa de PTH (test de Ellsoword-Howard) queda solo para ayudar a determinar los subtipos de pseudohipoparatiroidismo¹; aunque no se realiza en nuestro servicio por no contar con la disponibilidad para medir AMP cíclico, es importante conocer el procedimiento del mismo: el paciente debe estar en ayunas, y no haber tomado calcio ni vitamina D en las 8-12 horas previas al test. Se coloca PTH en infusión intravenosa (3U/kg con un máximo de 200 U), con determinación basal, a los 30 y 60 min de calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina. Se medirá el AMPc en la orina. Dos horas antes de la prueba, el paciente tomará por vía oral 200 cc de agua/hora. Se vaciará la vejiga momentos antes de iniciar la prueba, y continuará ingiriendo agua.

Se medirá el aumento del AMPc y del fósforo urinario. Esta prueba sirve para clasificar el pseudohipoparatiroidismo tipo I y II, cuando no se presenta osteodistrofia hereditaria de Albright^{1,7}. Las diferencias entre estos se encuentran en la tabla 1.

Medición de 25(OH)Vitamina D: Se plantea su medición en aquellas hipocalcemias con niveles elevados de PTH, con fósforo bajo o normal bajo, que contrasta con los niveles elevados del mismo en el hipoparatiroidismo primario. Los niveles de 1,25(OH)₂ Vitamina D, no deben medirse de rutina, en pacientes con hipoparatiroidismo².

Hiperfosfatemia y pruebas urinarias: la presencia de valores de fósforo sanguíneo normales, no descarta la presencia de hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo. En la orina se encuentra disminución de la hidroxiprolina, y la excreción urinaria de calcio esta disminuida, aunque elevada en relación con el calcio plasmático¹.

Tabla 1. Clasificación y hallazgos bioquímicos en el hipoparatiroidismo.

	HP	PHP Ia	PHP Ib	PHP Ic	PHP II	PPHP
Ca ²⁺ ↓ P ⁻ ↑	+	+	+	+	+	-
PTH	↓	↑	↑	↑	↑	N
Test PTH						
AMPc orina	N	↓	↓	↓	N	N
Fosfaturia	N	↓	↓	↓	↓	N
Fenotipo OHA	-	+	-	+	-	+
Resistencia hormonal	-	TSH/FSH/LH	TSH	TSH/FSH/LH	-	-

Modificado de la referencia 1.

Uso del Laboratorio en Hipoparatiroidismo Postquirúrgico: En el hipoparatiroidismo postquirúrgico la hipocalcemia se presenta en las primeras 24 horas de la tiroidectomía total. La PTH disminuye francamente sus niveles a partir de las 3 horas postquirúrgicas llegando a su nivel más bajo a los tres días aproximadamente. No existe un consenso acerca del valor de calcio iónico o total ni de PTH, para predecir el hipoparatiroidismo postquirúrgico, sin embargo la medición de calcio total el día de la intervención

y a las 24 horas postquirúrgicas, podrían ser utilizados para sugerir el hipoparatiroidismo, más aún, si no se cuenta con medición de PTH⁴; sin embargo, se debe tener en cuenta la probabilidad de que este valor no sea confiable, especialmente en aquellos pacientes en quienes se suplemente el calcio de manera rutinaria, sin que el paciente presente síntomas.

La mayoría de los autores recomiendan solicitar la medición de PTH antes y a las 24 horas de la

intervención, en donde un valor menor de 15 pg/mL, prevé el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico¹⁸. Un valor de PTH mayor o igual de 15 pg/mL junto con niveles normales de calcio total a las 48 horas descarta hipoparatiroidismo postquirúrgico¹⁹, y otros plantean como punto de corte 10 pg/mL²⁰. Los valores de PTH son más específicos que las mediciones de calcio sérico, incluso cuando se hacen diariamente, para determinar el riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico, sea transitorio o no²¹. Por todo lo expuesto, nuestro Servicio propone la medición de calcio total (corregido por albumina), fósforo y PTH antes y entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica para decidir conducta. Ante un paciente asintomático, con niveles bajos de calcio total y niveles menores a 15 pg/mL de PTH, recomendamos el uso de calcio intravenoso para el manejo profiláctico de la hipocalcemia postquirúrgica; y el uso de solo calcio vía oral en el caso de pacientes asintomáticos, con niveles normales-bajos de calcio total y valores normales o mayores de 15 pg/mL de PTH. En el caso de pacientes con síntomas de hipocalcemia estará siempre indicado el uso de calcio intravenoso como primera opción.

TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO:

El manejo del hipoparatiroidismo debe ser realizado en forma multidisciplinaria, el tratamiento médico requerirá de la supervisión del endocrinólogo y se fundamenta en el manejo de la hipocalcemia. El tratamiento puede ser instaurado en el contexto de un cuadro agudo o como tratamiento crónico, teniendo precaución con las principales complicaciones que pudieran presentarse tales como hipercalciuria, litiasis renal, nefrocalcinosis, hiperfosfatemia, desequilibrios hidroelectrolíticos como hiponatremia o hipokalemia (estos últimos secundarios al uso de tiazidas)¹¹

Manejo agudo del Hipoparatiroidismo

La hipocalcemia sintomática puede representar una emergencia que amerita por lo tanto el uso de calcio intravenoso. Si bien los valores séricos para tratar la hipocalcemia no están completamente definidos, muchos autores coinciden en que

valores por debajo de 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) deben ser corregidos²³, considerando además la clínica característica de hipocalcemia, que fundamentalmente es la que define el inicio del tratamiento. Se recomienda el uso del Gluconato de Calcio y no el cloruro de calcio, ya que este último es irritante y esclerosante para las venas.

Se indica administrar un bolo de Gluconato de Calcio al 10%: 10 cc diluídos en 100 ml de solución Dextrosa al 5% para pasar vía endovenosa en 5 a 10 minutos. De ser necesario, en pacientes con hipocalcemia severa que no puedan recibir suplemento vía oral, se puede administrar una infusión continua de Gluconato de Calcio a razón de 15 mg/Kg, teniendo en consideración que 10 cc de Gluconato de Calcio al 10% provee 90 mg de calcio elemental, tal que se diluyen 10 ampollas (900 mg de calcio elemental) en 1 lt de solución Dextrosa al 5% y se administra a razón de 50 ml/h. En un período de aproximadamente 8 horas con la infusión, los valores de calcio sérico deben aumentar aproximadamente 2 mg/dL. El calcio sérico debe monitorizarse cada 6-8 horas hasta tener un valor de 7,5 mg/dL⁴.

En los casos de déficit de magnesio, se hace necesario no sólo administrar el Gluconato de Calcio, sino también Sulfato de Magnesio 2-4 gr cada 8 horas, con posterior suplementación oral con óxido de magnesio, 400-500 mg una o dos veces al día.

Manejo crónico del Hipoparatiroidismo

No existen hasta el momento guías para el manejo del hipoparatiroidismo, por lo tanto depende mucho de la experiencia y el juicio clínico. Los objetivos que se persiguen son mantener valores de calcio en rango normal bajo, fósforo sérico en rango normal alto, excreción del calcio en 24 horas <7,5 mmol/día.

Existen varias opciones farmacológicas para el manejo crónico de un paciente con hipoparatiroidismo, dentro de las que se destacan:

-*Calcio*: se pueden utilizar suplementos de calcio como el carbonato de calcio o el citrato de calcio. El carbonato de calcio se usa preferentemente

en aquellos pacientes portadores de aclorhidria. La dosis puede ser muy amplia de acuerdo a los requerimientos propios de cada paciente, y puede variar desde 1 hasta 9 g/día. Estos suplementos deben administrarse con alimentos o jugos cítricos para aumentar su absorción intestinal.

-Metabolitos de la Vitamina D: el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) es el metabolito activo de la Vitamina D que mantiene los valores de calcio sérico ya que mejora la absorción intestinal de éste; también promueve la remodelación ósea a través de la vía de señalización del RANKL. El calcitriol se puede administrar en dosis amplias desde 0,25 hasta 2,0 $\mu\text{g}/\text{día}$, en una sola toma si se trata de dosis bajas, o en 2-3 tomas diaria si son dosis mayores, evidenciándose mejoría franca de la hipocalcemia en un período aproximado de 3 días. La Vitamina D_2 (ergocalciferol) y la Vitamina D_3 (colecalfiferol) también pueden administrarse en conjunto con el calcitriol, planteándose que las dosis requeridas son similares a la del paciente con valores normales de PTH (800-1500 UI/d), aunque algunos pacientes pudiesen requerir dosis tan altas como 50000 UI por semana. El análogo alfacalcidiol (1α -hidrovitamina- D_3) también puede ser útil, ya que rápidamente se convierte a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^{11,24,25}.

En los pacientes con riesgo elevado de hipocalcemia severa y prolongada debe iniciarse dosis de calcio elemental de 2 g 3 veces al día, así como calcitriol 0,5 mg 3 veces al día. En pacientes que no toleren la vía oral, debe administrarse calcio intravenoso hasta tener valores de calcio sérico al menos de 8-8,5 mg/día. En aquellos pacientes portadores del Síndrome del Hueso Hambriento, el tratamiento debe ser aún más agresivo⁴.

-Diuréticos tiazídicos: el fundamento para usar este tipo de medicamentos es por su mecanismo de acción y su influencia en la reducción del calcio urinario, disminuyendo la excreción renal del mismo, efecto que puede evidenciarse a los 2-3 días de iniciarse el tratamiento. Por otro lado, la hidroclorotiazida limita la cantidad de Vitamina D necesaria para mantener valores normales de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo²⁶.

Actualmente se está planteando el uso de la paratohormona (PTH) sintética humana, péptido 1-34, conocida comercialmente como Teriparatide (PHTr) en el manejo del hipoparatiroidismo. El uso de esta hormona en pacientes con hipoparatiroidismo fue planteado en un estudio con 10 sujetos demostrando que la PHTr mantiene el calcio sérico y urinario en el rango normal por más de 24 horas, cuando se administra en una dosis subcutánea diaria durante 10 días²⁷.

Posteriormente, estudios randomizados dosis controlados, demostraron que la dosis de PHTr administrada 2 veces al día por 14 semanas provee un tratamiento efectivo a corto plazo en comparación con la dosis diaria, influyendo también en el remodelamiento óseo, con una incidencia baja de dolor óseo. De tal manera que el uso de Teriparatide puede mantener la normocalcemia en los pacientes con hipoparatiroidismo, reduciendo la hipercalcemia y la necesidad de usar metabolitos de Vitamina D como el calcitriol²⁸.

Recientemente, en un estudio multicéntrico donde se evaluaron 134 pacientes, 90 fueron asignados a recibir PTHr y 44 placebo; se demostró que con la inyección de PTHr los pacientes requerían cada vez menos dosis de calcio y vitamina D por vía oral. Se usaron 3 dosis diferentes de PTHr si el paciente no obtenía los resultados esperados (50, 75 y 100 μg subcutáneos). Los resultados mostraron que el 53% de los pacientes del grupo tratado versus 2% del placebo llegaron a cumplir el objetivo primario que era disminuir a la mitad la dosis de calcio y vitamina D que venían tomando previamente al inicio de la medicación²⁹.

El seguimiento de los pacientes con hipoparatiroidismo debe realizarse con mediciones de calcio iónico o sérico, magnesio y fósforos séricos y la PTH. Así mismo, se recomienda el control de la excreción urinaria de calcio a través de la medición del mismo en orina de 24 horas, en vista de que los pacientes portadores de hipoparatiroidismo pierden la capacidad de reabsorber calcio a través del sistema tubular renal, generando hipercalcemia y litiasis renal; si ésta excreción excede los 250

mg/24 horas es indicativo el uso de diuréticos tiazídicos⁴.

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

Mariela Paoli, Roald Gómez, Lilia Uzcátegui, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Sonia Araujo, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Miguel Sánchez, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Yubriangel Reyes, Marisol Meza, Armando Duque, César Escalante, Mariarlenis Lara, Mónica Ramírez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pombo, Tratado de Endocrinología pediátrica. Mcgraw-Hill Interamericana, 2010: p. 428-437.
2. Shoback, D., Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008; 359:391-403.
3. Fong J, Khan A. Hypocalcemia. Can Fam Physician 2012; 58:158-162.
4. Khan M, Waguespack SG, Hu MI. Medical Management o postsurgical Hypoparathyroidism. Endocr Pract 2011; 17:18-25.
5. Wysolmerski JJ, Insogna KL. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. St. Louis: Elsevier; 2012(cap 266).
6. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000; 343: 1863-1875.
7. Cole D, Hendy GN. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Disponible en:* <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid9/parathyroidframe9.htm>. 2005.
8. Astla J, Dvorakova M, Vlcek P, Vesely D, Matucha P, Betka J. Thyroid surgery in children and adolescents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004; 68:1273-1278.
9. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 2003; 133:181-186.
10. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. Am J Med 1988; 84:654.
11. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandy ML, Clarke BL, Shoback D, Juppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde M, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. J Bone Miner Res 2011; 26:2317-2337.
12. Lienhardt A, Garabedian M, Bai M, Sinding C, Zhang Z, Lagarde JP, Boulesteix J, Rigaud M, Brown EM, Kottler ML. A large homozygous inframe deletion within the calcium-sensing receptor's carboxyterminal cytoplasmic tail the causes autosomal dominant hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1695-1702.
13. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. J Med Genet 1993; 30: 852-856.
14. Bhadada SK, Bhansali A, Upreti V, Subbiah S, Khandelwal N. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Neurol India 2011; 59: 586-589.
15. Assfaw Z, Assefa G. Basal ganglia calcification with hypoparathyroidism: a case report. Ethiop Med J 2011; 49:273-277.
16. Goswami R, Goel S, Tomar N, Gupta N, Lumb V, Sharma YD. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:328-333.
17. Goltzman D, Cole D. Hypoparathyroidism. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996: p. 220-223.
18. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141:727-729.
19. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. Arch Surg 2008; 143:132-137.
20. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. Am J Surg 2006; 192:675-678.
21. Toniato A, Boschin IM, Piotta A, Pellizo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. Am J Surg 2008; 196: 285-288.
22. Nahas ZS, Farrag TY, Lyn FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. Laryngoscope 2006; 116: 906-910.
23. Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid

- hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4655–4658.
24. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 160–166.
 25. Cayo A, Yen TW, Misustin SM, Wall K, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: Results of a prospective, randomized study. *Surgery* 2012; 152: 1060-1069.
 26. Alon U, Wellons MD, Chan JC. Reversal of vitamin-D2-induced hypercalciuria by chlorothiazide. *Pediatr Res* 1983; 17: 117–119.
 27. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996; 276: 631–636.
 28. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3480-3486.
 29. Mannstadt M, Clarke B, Vokes T, Brandi M, Ranganath L, Fraser W, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 275 - 283.

ÍNDICE ACUMULADO 2014

CONTENIDO

REFERENCIA

Editorial

INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN.

Mariela Paoli de Valeri

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(1): 1-3

Trabajo Original

DISFUNCIÓN TIROIDEA Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL LÍPIDICO E ÍNDICES ATEROGÉNICOS EN INDIVIDUOS ANTES Y DESPUÉS DE LA TIROIDECTOMÍA.

Emy González de Mirena, Yris Gil1, Tania Younes, Amarilys Perelli, Vita Calzolaio, Laura Superlano, Brenda Gómez, Diego Castillo, Jhonnarly Henriquez

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(1): 4-11

CONSUMO DE CALCIO Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN HOMBRES 12 JÓVENES CON DIFERENTES NIVELES DE ACTIVIDAD FÍSICA. Judith Nyisztor, Diamela Carías P, Yuly Velazco

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(1): 12 -24

CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN UNA COMUNIDAD RURAL Y UNA URBANA DE TINAQUILLO, VENEZUELA.

Marvin Querales, Susan Rojas, Guillermo Quevedo, Jenifer Remolina, Oriana Munda- ray, Diana Graterol

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(1): 25-33

Trabajos Especiales

MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO CON DIABETES MELLITUS.

Guía práctica del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Miguel Sánchez, Magda Luna, Yuraima Villarreal, Yajaira Zerpa, Andrés Bermúdez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(1): 34-40

MANEJO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(1): 41-51

CONGRESO (XIV CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO)

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(1): 52-69

CONTENIDO

REFERENCIA

Editorial

EL DILEMA DEL CUSHING ECTÓPICO. IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS.

Marietta Borges Olivieri

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 73-75

Revisión

UTILIDAD DE LA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA (AMH) Y LA INHIBINA B EN EL DIAGNÓSTICO DEL HIPOGONADISMO EN EL NIÑO.

Romina P. Grinspon, Nazareth Loreti, Débora Braslavsky, Patricia Bedecarrás, Verónica Ambao, Silvia Gottlieb, Ignacio Bergadá, Stella M. Campo, Rodolfo A. Rey

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 76-88

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PRODUCTORES DE ACTH.

María Andreína Ovalles, Liliana Vera, Marietta Borges Olivieri

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 89-101

Trabajo Original

EFFECTO DE LA DOSIS DE ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL EN ADOLESCENTES.

William Madariaga, José H Donís

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 102-111

Caso Clínico

CASO INUSUAL DE SÍNDROME DE CUSHING.

Marietta Borges, Ilgora Pizzolante, Daniel Marante, Zulay Pastrán, Salvador Malavé, Noel Rebolledo, Jacobo Mattout, Aixa Manso, Marjorie Chaparro, Manuela Iglesias

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 112-118

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA ADOLESCENCIA Y ÁCIDO VALPROICO. ASOCIACIÓN POCO PENSADA. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

Reina Y. Zerpa V., Yajaira Briceño L., María Lacruz-Rengel

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 119-125

XV Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, Abril 2014.

Resúmenes de trabajos libres

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 126-142

Editorial

LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENDOCRINOLOGÍA: UN DESAFÍO ÉTICO.

Claudio Urosa

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 145-147

CONTENIDO

REFERENCIA

Revisión

LA HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE EL PERÍODO DE TRANSICIÓN.

Fideleff HL, Boquete HR, Suárez M, Azaretzky M.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 148-156

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES PARA LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA.

Revisión narrativa con rigor metodológico.

Hernando Vargas-Uricoechea, Daira Elizabeth Maya Ruiz

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 157-166

Trabajo Original

RIESGO DE DIABETES EN UNA COMUNIDAD RURAL DEL MUNICIPIO SOTILLO. ESTADO MONAGAS. VENEZUELA.

Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Jesús David Brito-Núñez, Carla M Ruiz-Rendón

Rev Venez Endocrinol metab 2014; 12(3): 167-176

VALORES DE INSULINA BASAL Y POST CARGA DE GLUCOSA ORAL, HOMA-IR Y QUICKI, EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA. INFLUENCIA DEL SEXO Y ESTADIO PUBERAL (ESTUDIO CREDEFAR).

Magda Luna, Yajaira Zerp, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Nolis Camacho, Lenin Valeri, Mariela Paoli, Grupo de Trabajo CREDEFAR.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 177-190

Caso Clínico

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON TUMOR PARDO MIMETIZANDO ENFERMEDAD ÓSEA MALIGNA.

Yorly Guerrero, Lilia Uzcátegui, Pierina Petrosino, Clory Uzcátegui, José Luis Valderrama, Demian Spinetti

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 191-199

SÍNDROME DE PENDRED. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Yubriangel Reyes, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Yajaira Zerpa

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 200-203

Trabajos Especiales

MANEJO DE PACIENTES CON HIPOPARATIROIDISMO. Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Genoveva Pedrique, Judith Pérez, Yajaira Zerpa, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 204-213

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 un resolución mayor a 300 dpp o dpi.

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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