# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 9 número 3: Otubre 2011 ISSN: 1690-3110



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



ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

#### **COMITÉ EDITOR**

#### EDITORA DIRECTORA

M.Sc. Gabriela Arata Bellabarba. ULA, Mérida-Venezuela.

#### EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Mariela Paoli de Valeri. ULA, Mérida-Venezuela.

#### **EDITORES ASOCIADOS**

Dra. Elsy Velázquez. ULA, Mérida-Venezuela.

Dra. Lilia Uzcátegui. ULA, Mérida-Venezuela.

Dra. Nancy de Sanz. Las Mercedes, Caracas-Venezuela.

#### SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. Mérida-Venezuela

Prof. Nelia González de Moreno. ULA, Mérida-Venezuela.

#### EDITOR EMÉRITO

Dr. Jesús A. Osuna. ULA, Mérida-Venezuela.

## COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

Unidad Médico Quirúrgica Montalbán,

Caracas-Venezuela.

Dr. Roberto Lanes

Hospital de Clínicas,

Caracas-Venezuela.

Dr. Diego Dávila

Instituto Investigaciones Cardiovasculares,

ULA Mérida-Venezuela.

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

Universidad del Zulia,

Maracaibo-Venezuela.

Dr. Francisco Alvarez Nava

Universidad del Zulia.

Maracaibo-Venezuela.

Dra. Ingrid Libman

Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh,

PA, USA.

#### JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2010-2012.

PRESIDENTA: Dra. Nancy Salaverría de Sanz, SECRETARIA: Dra. Minerva Licha,

TESORERA: Dra. María Esperanza Velásquez, 1er. VOCAL: Dr. Jose Luis Cevallos,

2do. VOCAL: Dr. Tulio López, 3er. VOCAL: Dra. Elsy Velázquez.

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.



#### **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 endocrinometabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

INDIZACIÓN

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

**CARACTERÍSTICAS** 

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. Alto Chama, Av.2, Tierra Llana,

Qta. Arabella N°31. ZP 5101. Mérida-Venezuela

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

saber.ula.ve; latindex.com; scielo.org.ve

SUSCRIPCIÓN

Precio anual individual: Bs. 100 ó US\$ 50 Precio anual institucional: Bs. 60 ó US\$ 40

**EDICIÓN** 

Arte digital: Claudia S. Dubuc, claudiadubuc@hotmail.com.

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

**FINANCIAMIENTO** 

Es financiada por la SVEM y para los años 2008 y 2009 recibió subvención de FONACIT.



Volumen 9 - Número 3 - Octubre 2011

# **Contenido**

Editorial EL ERROR EN MEDICINA: OCULTARLO O COMBATIRLO? Ximena Páez.	86
Revisiones	
LA OTRA CARA DE JANUS Y LA ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE Joselyn Rojas, Miguel Angel Aguirre, Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Lisbeth Berrueta.	89
Trabajos Originales	
PREVALENCIA DE CONSUMO DE TABACO NO INHALADO (CHIMÓ) EN EL MUNICIPIO MIRANDA DEL ESTADO MÉRIDA, VENEZUELA: ASOCIACIÓN CON ANSIEDAD Y ESTRÉS	99
Juan P González Rivas, Raúl J García Santiago. Nathalie Araujo Linares, Patricia Echenique Zureche.	
PROTEÍNA C REACTIVA, SU RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL Y PERFIL LIPÍDICO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS	106
Yubire Barrios, Lesbia Meertens, Alba Salim de Moron, Nayka Díaz.	
Congresos	
I CONGRESO CONJUNTO (EMDO) DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO (SVEM), LA FEDERACIÓN NACIONAL DE ASOCIACIONES Y UNIDADES DE DIABETES (FENADIABETES), LA ASOCIACIÓN VENEZOLANA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD (AVESO), Y EL X CONGRESO LATINOAMERICANO DE OBESIDAD (FLASO), 2011	
Resúmenes de trabajos de investigación	112
Resúmenes de conferencias	137
Errata	157
Indice acumulado 2011	158
Instrucciones a los Autores	159



Volumen 9 - Número 3 - Octubre 2011

# **Contents**

Editorial	
THE MEDICAL ERROR: TO HIDE IT OR TO FIGHT IT?  Ximena Páez.	86
Allilella Paez.	
Review	
THE OTHER SIDE OF JANUS AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASE	89
Joselyn Rojas, Miguel Angel Aguirre, Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Lisbeth	
Berrueta.	
Original Papers	
SMOKELESS TOBACCO (CHIMÓ) PREVALENCE IN MIRANDA	99
TOWNSHIP, MERIDA STATE, VENEZUELA	
Juan P González Rivas, Raúl J García Santiago. Nathalie Araujo Linares, Patricia	
Echenique Zureche.	
C REACTIVE PROTEIN, ITS RELATIONSHIP WITH NUTRITIONAL STATE	106
AND LIPID PROFILE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN	
Yubire Barrios, Lesbia Meertens, Alba Salim de Moron, Nayka Díaz.	
Congress	
I CONGRESO CONJUNTO (EMDO) DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE	
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO (SVEM), LA FEDERACIÓN NACIONAL DE	
ASOCIACIONES Y UNIDADES DE DIABETES (FENADIABETES), LA ASOCIACIÓN	
VENEZOLANA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD (AVESO), Y EL X CONGRESO	
LATINOAMERICANO DE OBESIDAD (FLASO), 2011	
Abstracts of Articles	112
Abstracts of Conference	137
Erratum	157
Index 2011	158
Information for Authors	159

#### **EDITORAL**

# EL ERROR EN MEDICINA: OCULTARLO O COMBATIRLO?

Ximena Páez

Profesor Titular de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011:9(3): 86-88

Desde la aparición en 1999 del reporte "To Err is Human" del Institute of Medicine (IOM) cambió en el mundo la apreciación de la supuesta infalibilidad de los profesionales de la salud. Los resultados indicaron que en los hospitales estadounidenses morían anualmente entre 44 y 98 mil pacientes debido a errores durante su atención: este número superó al número de muertes por SIDA, por cáncer de seno y por accidentes de tránsito!! 1. Los hospitalizados murieron por eventos adversos, no atribuibles al curso de su enfermedad, es decir que fueron eventos evitables que no debieron ocurrir, que por definición son errores médicos. Esto no fue sorpresa para algunos en el ámbito médico, pues existían ya estudios sobre la ocurrencia de daño a pacientes durante su atención y en porcentaje alto debido a negligencia <sup>2,3</sup>. Pero nunca antes de "To Err is Human" se había cuantificado en esa magnitud, discutido y aceptado como un problema de salud pública que iba en aumento, y que por tanto era necesario tomar medidas para su corrección. A este reporte del IOM han seguido innumerables publicaciones, especialmente en países desarrollados, que han permitido cuantificar y caracterizar el error médico no sólo en pacientes internados. Al error en medicina se suma la ignorancia del público en asuntos de salud. En 2004 otro impactante reporte del IOM reveló el analfabetismo en salud. Noventa millones de adultos estadounidenses tienen dificultad para entender y usar información de salud, independientemente de su grado de escolaridad 4.

¿Cómo se puede explicar todo esto? Una de las razones es la cultura de siglos sobre médicos y medicina. Tradicionalmente, los pacientes han considerado a los médicos y otros profesionales de la salud como dioses incapaces de cometer equivocaciones, suponen que todo lo saben y por eso depositan ciega confianza ellos, no se atreven a preguntar nada, no quieren molestar a los facultativos; por otra parte, el

personal de salud en particular los médicos, se muestran arrogantes, prepotentes, no facilitan la comunicación, no tienen tiempo para escuchar y menos hacer participar al paciente, además están incapacitados para decir "no se". Estas conductas de médicos y pacientes establecen una relación desigual: los médicos como superiores autoritarios y los pacientes inferiores, sumisos y resignados. Esta situación es terreno fértil para los errores y las conductas inapropiadas que siguen al error. Todo esto lleva a aumentar la probabilidad de que suceda una cadena de errores con consecuencias a veces irreparables.

La tendencia inmediata en los no educados en el tema es a ocultar o mentir al paciente para explicar lo sucedido, y a no reconocerlo, discutirlo, ni reportarlo dentro de su equipo de trabajo. ¿Por qué? Por temor a represalias, a perder prestigio, a perder la confianza del paciente, a demandas. Esta conducta es justamente todo lo opuesto a lo que se debe hacer, pues al no reportarse el error no se analiza, no se llega a descubrir las causas y en consecuencia el error se va a repetir, alejándose la posibilidad de su reducción o prevención. Por otra parte, el paciente tarde o temprano se puede enterar de lo sucedido, lo que conduce definitivamente a la destrucción de la relación. Aquí sí pierde el paciente la confianza al descubrir que su médico le engañó. Hay más probabilidades de acciones legales cuando se ha ocultado los errores, que cuando se ha hablado francamente con los pacientes sobre lo sucedido y se les hace participar en las acciones a seguir luego de los errores. Se ha demostrado que los pacientes están más molestos por el mal trato y mala información que por los daños físicos; y están menos interesados en compensaciones monetarias que en el reconocimiento del daño causado <sup>5-7</sup>. ¿Qué se ha hecho en los países desarrollados? Las consecuentes y obvias recomendaciones que han resultado del estudio de errores en la práctica médica v del analfabetismo en salud de la población Editorial Ximena Páez

han sido las de educar tanto al personal de salud como al público sobre deberes y derechos de unos y otros, y cómo este conocimiento se relaciona con una mejor atención médica. Al hacer conscientes sobre esto al personal de salud v al público, se espera cambios en sus conductas que permitan una relación médico paciente apropiada entre iguales, donde el médico no es infalible, que consulta si no sabe, que escucha, informa y toma en cuenta al paciente como su aliado para que participe en la toma conjunta de decisiones respecto a su atención; y donde el paciente considere al médico como su defensor y servidor con quien puede comunicarse sin dificultad, sin temor y que lo va a ayudar a resolver su problema de salud. Con esta concepción contemporánea de la relación, la atención debe ser mejor y la ocurrencia de errores menor.

En estos países hay obligación de reportar eventos adversos y errores médicos en los centros de atención médica. Así se ha podido establecer su frecuencia, tipos de errores, severidad, etc. y se ha podido tomar medidas al respecto. Por ejemplo, se ha determinado que los errores más frecuentes son en la medicación (prescripción, despacho v administración) especialmente en los pacientes más vulnerables: niños, ancianos y aquellos con alteraciones mentales 8. Las equivocaciones en las drogas suceden por confusión en nombres que suenan o se escriben parecido, presentaciones y etiquetas simulares; hay errores en dosis y vías de administración por escritura ilegible y/o no comprensible en récipes e indicaciones para el personal y/o pacientes. Para corregir esto, una medida ha sido la de sustituir la escritura manual por el uso de registros digitales 8. Se han medido también errores impensables que nunca deberían ocurrir como cirugías del paciente y del sitio equivocado <sup>9</sup>. Estos errores muy graves generalmente no dependen de un individuo sino que son errores del sistema, sin embargo pueden ser fácilmente evitables con normas claramente establecidas y supervisadas <sup>10</sup>. En los diferentes sistemas de salud debe asegurarse de que el problema del error sea conocido y cuantificado. se supervise el cumplimiento de su manejo adecuado y se tomen las medidas correctivas apropiadas para su prevención y se establezcan las correspondientes responsabilidades de individuos y de grupos.

Los errores por estar ligados a la naturaleza humana ocurrirán, todo individuo que participe

en la atención de pacientes, cualquiera sea su rol. puede cometer errores. Lo que definitivamente es inaceptable ahora es no reconocer los errores, no reportarlos, no discutirlos y no tomar medidas preventivas. Es por tanto indispensable hablar abiertamente sobre los errores, enseñar y discutir su manejo apropiado, enseñar cómo la participación de los pacientes educados puede ayudar a evitar errores en su atención. Hacerlo con el personal de salud médico y no médico incluyendo los estudiantes desde los primeros años. El individuo que comete el error o el que es testigo de un error debe reportarlo rápido y mientras más grave sea debe hacerlo con mayor premura al equipo de salud y a pacientes y familiares. Todo evento adverso debe ser conocido por el equipo de salud para poder discutirlo, analizar sus causas, y tomar medidas para evitar que se repita. Es posible que al discutirlo se establezca que el evento no sea siguiera un error médico, es decir ocurrió algo que no se podía prevenir. Todo evento adverso debe ser a tiempo comunicado al paciente v familia, preferiblemente por quien cometió la equivocación. Los pacientes tienen derecho a estar informados de lo ocurrido y de opinar sobre qué hacer a continuación. Esta conducta es altamente apreciada por los pacientes.

En USA se esperaba lograr una significante reducción de errores al exhortar al público y médicos a cambiar sus conductas tradicionales y trabajar juntos, incentivar al personal de salud a aceptar sus limitaciones y reconocer el derecho de los pacientes a estar informados de todo cuanto se relacione con su salud, y a participar activamente en decisiones sobre atención médica. El hecho es que a pesar del enorme esfuerzo público y privado de educar al personal de salud y a la población general, y de tomar medidas para aumentar la seguridad de los pacientes mientras están bajo el cuidado médico, esto no ha sido suficiente. Los errores e incluso pudieran haber han continuado aumentado. A la luz de cifras recientes. The Lancet en un editorial de abril 2011 analiza lo sucedido en poco más de una década del reporte To Err is Human, y dada la importancia de la información, recomienda que legisladores y proveedores de salud consideren la seguridad del paciente una prioridad nacional y que a nivel federal haya un sistema nacional obligatorio para monitorear errores médicos<sup>11</sup>. Lo anterior indica que aun en países ricos y desarrollados con un muy alto nivel tecnológico

Ximena Páez Editorial

en la medicina, todavía para el paciente esto no necesariamente se ha traducido en una segura, oportuna y eficiente atención médica de calidad, y que todavía hay mucho más por hacer.

Obviamente la situación es peor en países no desarrollados con graves problemas en la atención de salud, donde no se piensa en existencia de errores médicos como un problema médico, no se enseña ni discute el tópico y por tanto no se reportan los errores v en consecuencia no se tiene idea de su magnitud y se esta muy lejos de esperar manejo y prevención adecuados. Este es un problema muy serio sobre el que se debe alertar a gobiernos y comunidades y pedir su concurso para poder combatirlo. Mientras sin demora, nosotros como individuos miembros de la profesión médica comprometidos con la máxima hipocrática de no dañar y de considerar el beneficio del paciente primero, tenemos la obligación de enseñar e incentivar la discusión del tema en escuelas de medicina y centros de atención, tratar de establecer y supervisar normas del manejo apropiado del error, y no menos importante la obligación de educar a nuestros pacientes, con el fin de acercarnos a dar una meior atención a la que todos tienen derecho por muy difíciles que sean las circunstancias.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Institute of Medicine. Committee on Quality of Health Care in America. To Err is human. Building a safer health system. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. Washington DC: National Academy Press; 2000.
- Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991;324:370-376.
- Leape LL, Brennan TA, Laird NM, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L., Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H. The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 1991;324:377-384.
- Institute of Medicine. Committee on Health Literacy. Health literacy: a prescription to end confusion. Nielsen Bohlman LN, Panzer AM, Kinding DA, eds. Washington DC: The National Academies Press; 2004
- Beckman HB, Markakis KM, Suchman AL, Frankel RM. The doctor-patient relationship and malpractice. Lessons from plaintiff depositions. Arch Intern Med

1994;154:1365-1370.

- Vincent C, Young M, Phillips A. Why do people sue doctors? A study of patients and relatives taking legal action. Lancet 1994;343:1609-1613.
- Daniel AE, Burn RJ, Horarik S. Patients' complaints about medical practice. Med J Aust 1999;170:598-602.
- Institute of Medicine of the National Academies. Committee on Identifying and Preventing Medication errors. Preventing medication errors: Quality Chasm Series. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR, eds. Washington DC: The National Academies Press; 2006.
- Department of Health and Patient Safety Policy Team. The "never events list" 2011/2012. Policy framework for use in the NHS. 20 febrero 2011. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/prod\_consum\_dh/ groups/dh\_digitalassets/documents/digitalasset/ dh\_124580.pdf Acceso: 05/06/2011.
- 10. Organización Mundial de la Salud. Seguridad del Paciente. Lista de Verificación de la Seguridad de la Cirugía. Disponible en: h t t p : / / w h q l i b d o c . w h o . i n t / publications/2009/9789243598598\_spa\_ Checklist.pdf Acceso: 05/06/2011.
- 11. Medical Errors in the USA: Human o Systemic? The Lancet 2011;377:1289. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60520-5. Disponible en: http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60520-5/fulltext?rss=yes Acceso: 04/06/2011.

### **REVISIONES**

## LA OTRA CARA DE JANUS Y LA ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Joselyn Rojas <sup>1,3</sup>, Miguel Angel Aguirre<sup>2,3</sup>, Raquel Cano<sup>3,4</sup>, Marjorie Villalobos<sup>2,3</sup>, Lisbeth Berrueta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica – Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología – Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>3</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez – Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. <sup>4</sup> Unidad de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario de Caracas. Caracas – Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(3): 89-98

#### RESUMEN

La enfermedad tiroidea autoinmune es una de las patologías más comunes dentro de la endocrinología. Este grupo de enfermedades que afectan la función tiroidea se consideran actualmente como parte de un espectro, donde por un lado se evidencia una hipofunción y donde predomina una respuesta inmune Th1 (Tiroiditis de Hashimoto) y en el lado opuesto, el de la hiperfunción, predomina una respuesta Th2 (Enfermedad de Graves). Si bien ambas enfermedades tienen ciertos locus de predisposición genética en común, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas enfermedades son totalmente opuestas. Aunque se han planteado diversas teorías para explicar las diferencias en el patrón autoinmune de ambos extremos de este espectro, éstas no han logrado ilustrar la amplia variedad de fenotipos de esta patología. Evidencia actual sugiere que un grupo celular encargado de controlar la actividad de los elementos efectores de la respuesta inmune, limitando el daño hacia los tejidos del hospedador mediando la autotolerancia, y conocido como células T reguladoras, juegan un papel protagónico en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. El propósito de ésta revisión es exponer como la disregulación de la cara reguladora del sistema inmune, expresada tanto en la alteración de la función como en la expansión de las células T reguladoras, constituyen una piedra angular en las diversas formas de manifestación de la enfermedad tiroidea autoinmune.

Palabras clave: enfermedad tiroidea autoinmune, células T reguladoras, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto.

#### **ABSTRACT**

Autoimmune thyroid disease is one of the most common diseases inside the field of endocrinology. This group of diseases affect the thyroid function in a manner that is now considered like a spectrum, where on one side there is evidence of hypofunction and a predominating Th1 response (Hashimoto's thyroiditis), and on the opposite side, hyperfunction and a predominating Th2 response (Graves' disease). Even though both diseases share loci for genetic predisposition, the outcome of each of them is totally opposite. Several theories have been proposed to explain the differences in the autoimmune patterns, but haven't been able to explain the ample phenotypical manifestations of the disease. Current evidence suggests that a recently describe cellular group is in charge of controlling the effector elements of the immune response, limiting tissue damage and enhancing self-tolerance, these are the T regulator cells (Treg), which play a principal role in the development of autoimmune diseases. The purpose of this review is to expose the dysregulation of the regulatory side of the immune system expressed as the alteration of the functioning of Treg, which are now believed to be fundamental in the many phenotypes of autoimmune thyroid diseases.

Para la mitología Romana, el Dios Janus fue una deidad capaz de ver hacia el pasado y hacia el futuro (aunque de forma académica se denomina "el dios de los principios y las transiciones"), siendo simbolizado con dos caras que miraban al este y al oeste respectivamente¹. De acuerdo con los escritos, él dominaba los Cielos y todo aquel que quisiera entrar debía pasar por él, inclusive el mismo Júpiter, por lo que se postula

como el dios más importante de la mitología. Debido a su capacidad de observar ampliamente como inician y finalizan diferentes procesos (en especial los relacionados con agricultura), Janus es el dios de las puertas y entradas, siendo venerado en los solsticios, inicio de cosechas, inclusive se ha llegado a considerar como el creador del Hombre ya que es la deidad que preside el comienzo de cualquier cosa u evento<sup>1</sup>.

Articulo recibido en: Agosto 2011. Aceptado para publicación en: Septiembre 2011. Dirigir correspondencia a: Dra. Joselyn Rojas. E-mail: rojas.joselyn@gmail.com.

Revisiones Rojas y cols.

Al extrapolar este escenario hacia el contexto fisiológico de la respuesta inmune, este sistema inmune actuaría como una dualidad efectora y reguladora, en la cual existe un equilibrio entre elementos efectores y los que regulan dicha actividad. Una de las caras del sistema inmune está compuesta por subtipos celulares capaces de ejercer la función de defensa, abarcando tanto células del sistema innato como del adaptativo, por ejemplo las células asesinas naturales o "natural killer" (NK), monocitos/ macrófagos, polimorfonucleares, linfocitos B, linfocitos T CD4+ y CD8+; mientras que su contraparte abarca todas las poblaciones celulares encargadas de regular la duración, extensión y cese de las respuestas efectoras. En esta revisión se analizará la otra cara de Janus, el papel de las células reguladoras en los fenómenos de autoinmunidad asociados a la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI).

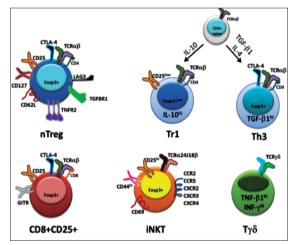
#### CONCEPTOS BÁSICOS

Se considera autoinmunidad al fenómeno en el cual el sistema inmune efector se vuelca hacia las células propias (sanas), o dicho en otras palabras, cuando existe una respuesta inmune hacia antígenos del hospedador (autoantígenos)<sup>2</sup>.

La patogenia de la autoinmunidad es mucho más compleja de lo que se proponía en el pasado, involucrando factores moleculares, ambientales y genéticos en el desarrollo progresión de dichas enfermedades, como por ejemplo: mimetismo molecular, activación por espectador inocente, polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA), modificaciones post-traduccionales de proteínas, mutaciones puntuales de factores de transcripción fundamentales, y pérdida de la tolerancia central y/o periférica. Desde un punto de vista evolutivo, el sistema inmune adaptativo aparece en la llamada Catástrofe Oxigénica<sup>3</sup> o el Big Bang Evolucionario4 hace 600 millones de años. Antes de la aparición de los vertebrados con mandíbula (gnathostomos), los seres vivos desarrollaron un sistema de defensa "primitivo" innato, basado en el desarrollo de receptores los cuales reconocían patrones genéricos moleculares conservados y eran capaces de activar una respuesta inflamatoria<sup>4</sup>. Al aparecer en los gnathotosmos, se inicia la evolución de un sistema de defensa más avanzado en el cual la memoria inmunológica es fundamental para

el reconocimiento de patógenos en encuentros posteriores, mediando una respuesta efectiva de defensa, basada en elementos tanto humorales (anticuerpos) como celulares<sup>4</sup>. Si bien, ambos sistemas de defensa se han mantenido en los vertebrados superiores, la clave de su preservación ha sido el poder defender al hospedador sin generar daño en los tejidos propios. Las células reguladoras forman parte del grupo celular encargado de controlar la actividad de los elementos efectores de la respuesta, limitando el daño hacia los tejidos del hospedador, mediando la auto-tolerancia.

Existen varios fenotipos de células reguladoras según el origen: células T reguladoras (Treg) naturales CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> (nTreg), células T reguladoras inducibles CD4<sup>+</sup> (iTreg: Tr1 y Th3), células T reguladoras CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, las células NKT y las células T yδ; (ver Figura 1).



**Figura 1.** Tipos de células reguladoras, con su fenotipo de membrana más importante.

#### nTreg

Desde la descripción de Sakaguchi y col. 5 acerca del papel del factor de transcripción Foxp3 en la generación de las células T reguladoras, una ola de investigación y hallazgos concernientes al desarrollo, inmunofenotipos y función de las Treg ha inundado la comunidad científica. El subgrupo de Treg más común es el CD4+CD25+Foxp3+GITR+CTLA-4+CD 62L+CD127+OX40L+TNFR2+TGFBR1+L AG3+, capacitado para mediar control sobre la célula blanco, mediante mecanismos célula-célula: TGF-β1 anclado en la membrana de la Treg, vía granzyma/perforina, y mediado

Rojas y cols Revisiones

por LAG-3<sup>6-10</sup>. Otros fenotipos de nTreg incluyen: CD4<sup>low</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>LAG3<sup>low</sup> (los cuales presentan alta granularidad) y los CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>Gadd45 $\alpha$ / $\beta$ <sup>+</sup>.

#### iTreg

Las células reguladoras inducidas en la periferia dependen del estímulo mediado por citocinas producidas en el nódulo linfático en presencia de actividad antigénica. El primer subtipo, las Tr1 se originan cuando una célula CD4<sup>+</sup> naive es estimulada por IL-10, generando una célula CD4+CD25lowFoxp3lowIL10hi, las cuales producen muy poco TGF-β1 e IFN-γ y son capaces de mediar acciones citotóxicas o dependientes de citocinas sobre sus células blanco<sup>6-10</sup>. Las Th3 aparecen cuando el estímulo sobre la CD4+ naive es el TGF-\u00b31 e IL-4, originando una CD4<sup>+</sup>CTLA-4<sup>+</sup>TGFβ<sup>+</sup>, capaz de modular actividad celular mediado citocinas<sup>6-10</sup>. Otros inmunofenotipos incluyen: CD4+CD25+CTLAiTreg 4+Foxp310wGITR10w (inducidas mediante la acción de células dendríticas plasmocitoides sobre CD4+ naive), y CD4+CD25+CTLA-4+Foxp3+GITR+ (originadas de la inducción de CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup> con TGF-β1).

#### CD8<sup>+</sup> REGULADORAS

Consideradas como las células citotóxicas por excelencia, junto a las NK, su papel como células con potencial regulador se ha reconocido desde hace más de 15 años. Al igual que sus homólogos CD4+, las CD8+ reguladoras pueden ser naturales o inducidas, con un inmunofenotipo común de CD8+CD25+CD28-CTLA-4+GITR+Foxp3+, las cuales suprimen inmune mediante contacto la respuesta célula-célula o dependiente de citocinas como IL-10/TGF-β1<sup>11-15</sup>. Otro mecanismo de inducción de CD8+CD25+Foxp3+ es mediante estimulación antigénica continua de monocitos CD14<sup>+</sup> <sup>16</sup>. Otros subtipos menores incluyen: CD8+CD122+ con características de célula de memoria, y CD8+CXCR3+IL-10+ actividad supresora de la producción de IFN-y. Dentro del grupo de las iTreg CD8<sup>+</sup> tenemos los CD8<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> que son inducidos por aloestimulación durante reacciones injerto vs huésped en presencia de IL-10, IL-4 y TGF-β<sup>17</sup>, los CD8+CD103+Foxp3+GITR+CTLA-4+

inducidos por péptidos virales provenientes de virus de la hepatitis C (HCV) y virus de la gripe<sup>18</sup>.

#### NKT

Las células T"Natural Killer" (NKT) conforman un grupo de linfocitos T, los cuales expresan el receptor αβ de célula T que reconoce antígenos lipídicos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I CD1d, y marcadores de superficie de NK como el Nk1.1<sup>19-21</sup>. El subtipo de NKT- I (iNKT) se caracteriza por la expresión de la cadena a invariante del TCR (Vα24-Jα18) en conjunción con la cadena β Vβ11, y su ligando prototipo es la α-galactosil-ceramida (presentado por CD1d); el subtipo NKT- II, presenta un amplio repertorio αβTCR, los cuales son capaces de reconocerantígenos lipídicos como los sulfatides pero no reconocen α-galactosil-ceramida. El inmunofenotipo de las iNKT incluye CD62L-CD69+CD44hiIL2RhiCCR2+CCR5+CXCR2+ CXCR3<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup>, algunos CD4<sup>+</sup> (CCR4<sup>+</sup>) o doble negativos (CCR1+CCR6+CCL3+CCL20+ [DN]). De acuerdo al gradiente citoquímico presente durante las diferentes fases de la respuesta inflamatoria, ocurrirá la migración de las iNKT CD4<sup>+</sup> o DN, funcionando como moduladores de la respuesta de células T helper (secreción de IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-13 y IL-17) o mediando destrucción de células blanco (células dendríticas o células T efectoras) mediante la vía perforina/granzyma.

#### CÉLULAS T γδ

Este subtipo de célula T expresa un receptor TCR con cadenas  $\gamma\delta$ , en vez de las canónicas  $\alpha\beta$  observadas en el resto de las subpoblaciones, las cuales además se consideran nulas para CD4 y  $CD8^{22-24}$ . Los antígenos reconocidos por este grupo celular pueden ser péptidos o no peptídicos (alquilamidas y pirofosfatos) presentados por MHC de clase I (MIC-A, -B y CD1d [restringidos como las iNKT]), los cuales pueden incluso no requerir procesamiento por células presentadoras de antígenos. Una vez activadas, son productoras masivas de  $TNF-\alpha$  e  $IFN-\gamma$ , induciendo la polarización hacia respuesta tipo Th1.

#### CONTROL DE LA RESPUESTA INMUNE

Como se describió previamente, los diferentes subtipos de células reguladoras poseen mecanismos particulares de control de la Revisiones Rojas y cols

actividad de la célula blanco, ya sea mediante inducción de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), muerte celular, manipulación de la maduración de la célula dendrítica o por influencia citoquímica (ver Figura 2). La importancia de estos mecanismos sobre el control de fenómenos de autoinmunidad será explicada a continuación analizando la patogenia de la ETAI.

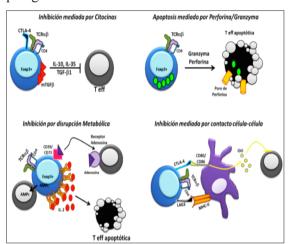


Figura 2. Mecanismos de modulación de las Treg<sup>72</sup>. En la modulación por citocinas, IL-10, IL-35 y TFG-β con las encargadas de "silenciar" el fenotipo efector de las células T, mediando fenómenos de control genético principalmente. En la muerte asociada a Perforina/Granzyma, se activa la apoptosis tanto por vía mitocondrial, como por activación directa de Casp-3, y de forma independiente, por la activación Granzyma B dependiente de la EndonucleasaG y DNA caspasa dependiente. La disrupción metabólica puede ser mediada por la actividad inmunosupresora de la adenosina y AMP. Además, se describe el efecto inhibitorio del "secuestro" de IL-2 por parte de las Treg, lo cual afecta la proliferación de las células T efectoras. Finalmente, la inducción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) mediada por CTLA-4/CD80,84, la cual modifica el metabolismo del triptófano y tiene efectos nucleares con la activación de NK-κB y la expresión de IL-10.

#### ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE (ETAI)

Este grupo de enfermedades que afectan la función tiroidea se consideran actualmente como parte de un espectro, donde por un lado predomina una respuesta Th1 (Tiroiditis de Hashimoto) y en el lado opuesto predomina una respuesta Th2 (Enfermedad de Graves). Si bien ambas enfermedades (podría decirse) tienen ciertos locus de predisposición genética comunes (polimorfismos de HLA: DRB1\*03 para Graves, y HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DQw7DQB1\*0301 para Hashimoto)<sup>25</sup>, polimorfismos de CTLA-4, AIRE, PTPN22, tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) y

receptor de TSH<sup>26-28</sup>, inclusive polimorfismos de Foxp3<sup>29</sup>, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas enfermedades es totalmente opuesto. Se han planteado varias hipótesis para explicar esta variación, tomando en consideración diversos factores ambientales como la ingesta de yodo<sup>30</sup>, polimorfismos del transportador Na<sup>+</sup>/I-<sup>31</sup>, y otros, pero no ha sido suficiente para explicar la amplia variedad de manifestaciones en el espectro. De acuerdo a la información actual, uno de los mecanismos propuestos es la pérdida de regulación de las células Treg.

Marazuela v col.32 realizaron un ensavo clínico en el cual caracterizaron las Treg CD4+ de pacientes con ETAI, tanto en sangre como en biopsias tiroideas. Este grupo reporta que los niveles de CD4+GITR+, CD4+Foxp3+, CD4<sup>+</sup> sintetizadoras de IL-10 o TGF-β fueron significativamente mayores en pacientes con ETAI en comparación con sujetos normales: sin embargo, no se evidenció diferencia en los niveles de dichos subtipos celulares entre pacientes con tiroiditis de Hashimoto (TH) v aquellos con enfermedad de Graves (EG); estos hallazgos son concordantes con otro ensayo en pacientes con EG donde tampoco se encontró déficit de Tregs<sup>33</sup>. Al enfrentar las Treg con anticuerpos neutralizantes in vitro, se observó que las Treg presentaban defectos al momento de ejercer su función supresora, probablemente debido a refractariedad de las células efectoras blanco o por incremento en la expresión de GITRL<sup>34</sup>, el cual se ha reconocido como capaz de abolir la actividad supresora de las Treg. incrementando a su vez su vida media.

Al año siguiente, McLachlan y col. 35 publican sus resultados utilizando un modelo animal que permitía evaluar la progresión de EG hacia TH analizando la expansión de los epítopes antigénicos durante la evolución de la enfermedad. Utilizando un modelo transgénico que expresa la subunidad-A del receptor de TSH humano (TSHrA), evidenciaron que la progresión de EG hacia TH depende del número y función de las Treg, especialmente manipulando el cambio de epítope hacia aquellos crípticos como TPO y Tg. La depleción experimental de CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> generó tiroiditis moderada incluso antes de la inmunización con TSHr/Subunidad-A como antígeno, y posterior a la inmunización se obtuvo una tiroiditis

Rojas y cols Revisiones

severa (~80% de la glándula) que progresó a hipotiroidismo franco. Una vez desencadenada la destrucción tiroidea, aparecieron autoanticuerpos para TPO y Tg, lo cual concuerda con la progresión observada en algunos casos humanos. A pesar de comprobar que las Treg modulan la protección contra la aparición de nuevos epítopes propios y controla la progresión de la autoinmunidad tiroidea, en este estudio no se pudo concluir cuál era la causa del defecto en este grupo celular.

anteriormente Los trabajos mencionados (entre otros<sup>36-37</sup>), plantean que las Treg son fundamentales en la patogenia de autoinmunidad tiroidea, caracterizándose por defectos en su función supresora pudiendo estar acompañado disminución en su número<sup>38</sup>. Ahora bien, que significa que una célula Treg sea defectuosa? Kriegel v col.39 evaluaron estas características en células obtenidas de pacientes con síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo II, demostrando que las Treg de dichos pacientes tenían un buen número de células, con marcadores de superficie que indicaban madurez, pero eran incapaces de modular la proliferación celular, datos que son similares a los del grupo de Marazuela. Sin embargo, el grupo Alemán no encontró incremento en GITR39. Varios han avalado el papel de éste receptor en la inhibición de la actividad de las Treg<sup>40-42</sup>, por lo que es tentador plantear que los defectos observados en ETAI puedan deberse a activación continua del receptor por ligandos sintetizados en las células presentadoras de antígeno (APC) locales, y por el tiroidocito, especialmente cuando el mismo receptor es activador de las células efectoras, con liberación de citocinas Th1, lo que parcialmente explicaría la progresión del daño tisular tiroideo. De hecho, modelos animales GITR-/- 43-45 o tratados con anticuerpos monoclonales anti-GITR<sup>46-47</sup> están protegidos contra fenómenos de autoinmunidad, asociado a la falta de inducción de una respuesta Th1, con implicaciones incluso como terapia adyuvante oncológica. A pesar de la evidencia antes descrita, van Olffen y col.48 reportan que GITR ligando es un inductor directo de CD4<sup>+</sup> reguladoras, pero no CD8<sup>+</sup> reguladoras, siendo este efecto mediado por la producción de IL-2; por ende, los autores finalizan proponiendo que GITR ligando es factor de proliferación de Treg.Otro candidato a la modulación de la actividad de Treg, es el ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), el cual ha acumulado evidencia controversial suficiente sobre su papel en autoinmunidad. En los últimos

15 años, experimentos en modelos animales para diabetes tipo 149, artritis reumatoidea50 y tiroiditis autoinmune experimental<sup>51</sup> han demostrado que el silenciamiento genético del TRAIL v su aplicación exógena en fases preclínicas y clínicas de enfermedad autoinmune, controlan v son capaces de revertir la progresión de la misma, a través de la inducción de CD4+CD25+CD45RBlow productoras de IL-10, TGF-β1, con capacidad supresora conservada, llegándose a proponer un mecanismo de control antiinflamatorio entre células epiteliales tiroideas y células inflamatorias<sup>52</sup>. Sin embargo, Ikeda y col.<sup>53</sup> publican el año pasado que los efectos de TRAIL sobre Treg y células tiroideas dependen del tipo de receptor estimulado y la presencia de receptores tipo "decoy" o señuelo (receptor de evasión). TRAIL tiene dos receptores naturales, receptor de muerte 4 y 5 (DR4 y DR5), y 3 receptores decoy. DcR1 (no tiene dominio citoplasmático). DcR2 (dominio de muerte truncado) y DcR3 (actividad supresora de vías de FasL). Los datos de Ikeda proponen entonces que según el juego de concentraciones de receptores reales v sus decov podrían modular la actividad de TRAIL sobre Treg. lo cual explica los hallazgos de Xiao v col.<sup>54</sup> en la cual se observó incremento en la expresión v secreción de TRAIL en células T efectoras. acompañado de apoptosis de Treg a partir de muestras de pacientes con artritis reumatoidea. La apoptosis inducida por TRAIL no es exclusiva para las Treg. Se ha demostrado muerte celular en células foliculares tiroideas mediado por TRAIL/DR5 en presencia de exceso yodo en modelos de tiroiditis autoinmune experimental<sup>55</sup>. Finalmente, IFN-γ v TNF-α son capaces de inducir la expresión del receptor DR5 en células epiteliales tiroideas, lo cual la hace sensibles a los efectos apoptóticos de TRAIL<sup>56</sup>.

Existen otras posibilidades a ser tomadas en cuenta con respecto al defecto supresor observado en la ETAI, tal es el caso de la esfingosina-1-fosfato (S1P), PKC0, y la disfunción de las APC. La S1P, metabolito esfingolípido activo producto de la esfingosina kinasa, es una molécula de señalización intracelular asociada con metabolismo de calcio intracelular, degranulación de polimorfonucleares y mastocitos, movimiento celular, inhibidor de la apoptosis, e involucrada en la termotolerancia<sup>57-59</sup>. Para el sistema inmune, la S1P es la molécula fundamental para la salida del timo y homing adecuado de los timocitos<sup>60</sup>. Utilizando enfoques elegantes de adquisición y pérdida de función de genes, Liu

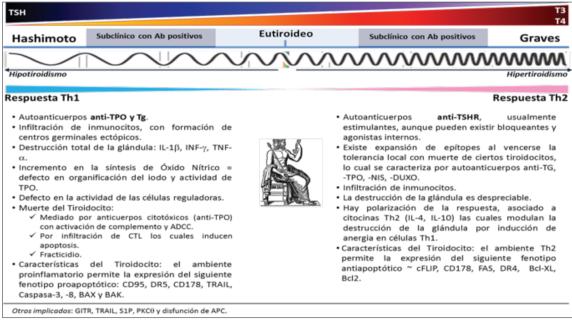
Revisiones Rojas y cols

v col.61 han reportado que S1P, a través de su receptor acoplado a proteína G S1P., es capaz de suprimir la diferenciación y actividad supresora de Treg, a través de la vía Akt-mTOR, lo cual ofrece un nuevo panorama a las posibilidades de intervención a través de la modulación de esta vía. La proteína kinasa  $\theta$  es punto clave en la cascada de activación de las células T, vía TCR 62, aunque su papel en la proliferación y actividad de las Treg es controversial. Gupta y col. 63 publicaron en 2009 que la PKCθ es esencial para la proliferación y diferenciación de Treg, mediante la inducción de Foxp3 vía calcineurina/NFAT. Zanin-Zhorov v col. 64 publican que la enzima es secuestrada lejos del área de la sinapsis inmunológica durante la activación de las Treg, y el bloqueo de la misma en modelos in vitro incrementa la actividad de las Treg, sugiriendo que durante la inducción de la actividad supresora ésta enzima actúa de

forma antagónica. Se propone que la modulación de PKCθ, es un posible blanco terapéutico en autoinmunidad, especialmente porque es uno de los mediadores cascada abajo del TNF-α<sup>65</sup>. Por último, se encuentra la disfunción de las APC la cual fue correlacionada con el grado de actividad supresora de las Treg en pacientes con diabetes tipo 1<sup>66</sup>. Este grupo observó que si bien, en autoinmunidad se observan defectos en la activación de Treg, parte del problema se localiza en la actividad de las APC a la hora de inducirlas, originando una muy baja actividad supresora por parte de Treg (menos del 25%) en ~40% de los pacientes analizados.

#### **PERSPECTIVAS**

No cabe duda que las células reguladoras son un punto clave en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, y en el caso presentado en esta



**Figura 3.** Formando parte de un mismo espectro, la Enfermedad de Graves y la Tiroiditis de Hashimoto se comportan como polos opuestos desde el punto de vista funcional y dentro de una misma glándula.

revisión, el problema no es solamente de expansión, también deben analizarse desde un punto de vista funcional. Las Treg son quizá las células más importantes en el grupo, pero eso no significa que sean las únicas alteradas en la ETAI. Por ejemplo, recientemente se publicó que iNKT pueden autopresentar Tg sin necesidad de presentación antigénica por parte de una APC, asociado a la producción exagerada de IFN- $\gamma$  y/o TNF- $\alpha$ , lo que polariza la respuesta hacia Th1 en modelo animal de tiroiditis autoinmune inducido por yodo<sup>67</sup>. Las células T  $\gamma\delta$  están relacionadas con el balance Th1/Th17 lo cual es fundamental

para la progresión de la tiroiditis experimental. Las CD4<sup>+</sup> γδ bajo la influencia de IL-1β e IL-23 pueden secretar IL-17, IL-21 e IL-22, lo cual polariza el desarrollo de Tnaive hacia Th17, células patogénicas en autoinmunidad<sup>68</sup> y especialmente en la progresión de la TH<sup>69</sup> y en la refractariedad de la EG<sup>70</sup>. Finalmente, la frecuencia de poblaciones CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> junto a la aparición progresiva de autoanticuerpos, se correlacionan con la severidad de la TH<sup>71</sup>. Con toda esta información, no queda más que plantear un esquema de eventos que se suscitan en el espectro de la ETAI y que permiten dar entendimiento a esta complicada enfermedad

Rojas y cols Revisiones

#### (Figura 3).

A pesar de la vasta información existente y de las evidencias experimentales reportadas, aún quedan muchas interrogantes por responder: ¿Por qué los autoanticuerpos para TPO aparecen después de Tg? ¿Por qué hay pacientes positivos para ellos sin evidencia de destrucción glandular severa? ¿Qué impide el daño tisular en los cuadros de hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínicos con autoanticuerpos positivos y glándula preservada? ¿Cuáles son las conexiones fisiopatológicas precisas entre ETAI y diabetes tipo 1, y con ellos el resto de los SPA?

Uno de los retos más importantes es comprender el sistema de control apoptótico entre las Treg, las T efectoras y los tiroidocitos. Es menester evaluar la expresión de los DR4, DR5 y los decoy en biopsias de pacientes con TH y EG, ya que eso permitirá esclarecer el patrón de muerte según la polarización de Th en la cual se encuentre el paciente. Como se muestra en la Figura 3, se propone que existe una modulación en la expresión y localización de DR4/5 y decoys tanto en Treg como en tiroidocitos lo que pudiera explicar la variabilidad clínica en la ETAI; teoría que concuerda con lo observado en líneas cancerosas resistentes a apoptosis, en las cuales se ha observado que el tratamiento con TRAIL modifica la distribución de los receptores en las balsas lipídicas y altera su sensibilidad a la apoptosis mediada por el ligando<sup>72</sup>. Además, sería interesante evaluar la capacidad de TRAIL de disminuir la expresión de cFLIP en tiroidocitos, dando respuestas al perfil apoptótico antagónico entre TH v EG<sup>73</sup>. Por último, evaluar la actividad de S1P dentro del espectro de la inmunopatogenia, a la luz de su efecto sobre las Treg, debido a que ya existe evidencia de su papel oncogénico en el cáncer tiroideo<sup>74</sup> asociándose a un fenotipo pro-migratorio (metastásico) dependiente de PKCα y ERK1/2, y su influencia en otras enfermedades autoinmunes como el Síndrome de Sjögren<sup>75</sup>.

Todos los sistemas fisiológicos tienen una doble cara: en exceso y en ausencia. Para el caso de la ETAI es probable que además de la herencia y los factores ambientales, exista un funcionamiento defectuoso de las células reguladoras, lo que para el caso de TH eterniza la polarización hacia Th1, mientras que en EG mantenga una polarización Th2. Utilizar la analogía del dios Janus para explicar duplicidad

en eventos de una misma vía metabólica, etiología, o manifestación clínica, es un buen ejemplo para demostrar que no hay absolutos, todo depende hacia donde se desplace la balanza de la transición.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hardie P. The Janus Episode in Ovid's Fasti. Materiali e discussioni per l'analisis dei testi classici 1991;26:47-64.
- Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today 1993;14:426-430.
- Dismukes GC, Klimov VV, Baranov SV, Kozlov YN, DasGupta J, Tyryshkin A. The origin of atmospheric oxygen on earth: the innovation of oxygenic photosynthesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:2170-2175.
- Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptative immune systems. Cell 2006;124:815-822.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by transcription factor Foxp3. Science 2003;299:1057-1061.
- Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptative regulatory T cells. Nat Rev Immunol 2003;3:253-257.
- Fehérvari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. J Clin Invest 2004;114:1209-1217.
- 8. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. Autoimmun Rev 2005;4:351-363.
- La Cava A. Tregs are regulated by cytokines: implications for autoimmunity. Autoimmun Rev 2008;8:83-87.
- Beyer M, Schultze JL. Plasticity of Tregs cells: is reprogramming of Treg cells possible in the presence of FOXP3?. Int Immunopharmacol 2011;11:555-560.
- Suzuki M, Konya C, Goronzy JJ, Weyand CM. Inhibitory CD8+ T cells in Autoimmunity disease. Hum Immunol 2008;69:781-789.
- 12. Smith TR, Kumar V. Revival of CD8+ Treg-mediated suppression. Trends Immunol 2008;29:337-342.
- Lu L, Cantor H. Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells. Cell Mol Immunol 2008;5:401-406.
- 14. Vinay DS, Kwon BS. CD11c+CD8+T cells: two-faced adaptative regulators. Cell Immunol 2010;264:18-22.
- 15. Pomié C, Vicente R, Vuddamalay Y, Lundgren BA, van der Hoek M, Enault G, Kagan J, Fazilleau N, Scott HS, Romagnoli P, van Meerwijk JPM. Autoimmune regulator (AIRE)-deficient CD8+CD28low regulatory T lymphocytes fail to control experimental colitis. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:12437-12442.

Revisiones Rojas y cols

- Mahic M, Henjum K, Yaqub S, Bjornbeth BA, Togersen KM, Tasken K, Aandahl EM. Generation of highly suppressive adaptative CD8(+)CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells by continuous antigen stimulation. Eur J Immunol 2008;38:640-646.
- Uss E, Rowshani AT, Hooibrink B, Lardy NM, van Lier RA, ten Berge IJ. CD103 is a marker for alloantigen-induced regulatory CD8+ T cells. J Immunol 2006;177:2775-2783.
- Billerbeck E, Blum HE, Thimme R. Parallel expansion of human virus-specific Foxp3-effector memory and de novo-generated Foxp3+ regulatory CD8+ Y cells upon antigen recognition in vitro. J Immunol 2007;179:1039-1048.
- Gapin L. iNKT cell autoreactivity: what is "self" and how it is recognized?. Nat Rev Immunol 2010;10:272-277.
- Taniguchi M, Tashiro T, Dashtsoodol N, Hongo N, Watari H. The specialized iNKT cell system recognizes glycolipids antigens and bridges the innate and acquired immune systems with potential applications for cancer. Int Immunol 2009;22:1-6.
- Reilly EC, Wands JR, Brossay L. Cytokine dependent and independent iNKT cell activation. Cytokine 2010;51:227-231.
- Vallejo AN, Davila E, Weyand CM, Goronzy JJ. Biology of T lymphocytes. Rheum Dis Clin N Am 2004;30:135-157.
- Spicuglia S, Bonnet M, Ferrier P. Alpha/beta versus gamma/delta T cell development: a choice linked to the transcription factor Sox13. Med Sci (Paris) 2007;23:457-458.
- Born WK, Zhang L, Nakayama M, Jin N, Chain Huang Y, Aydintug MK, O'Brien RL. Peptide antigens for gamma/delta T cells. Cell Mol Life Sci 2011;68:2335-2343.
- Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. J Autoimmun 2008;30:58-62.
- Ban Y, Tomer Y. Susceptibility genes in thyroid autoimmunity. Clin Dev Immunol 2005;12:47-58.
- Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. J Autoimmun 2007;28:85-98.
- Huber A, Menconi F. Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. Endocr Rev 2008;29:697-725.
- Ban Y, Tozaki T, Tobe T, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion ES, Tomer Y. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. J Autoimmun 2007;28:201-207.

 Yamazaki K, Tanigawa K, Suzuki K, Yamada E, Yamada T, Takano K, Obara T, Sato K. Iodine-induced chemokines and genes related to immunological function in cultured human thyroid follicles in the presence of thyrotropin. Thyroid 2010;20:67-76.

- 31. Bizhanova A, Kopp P. The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. Endocrinology 2009;150:1084-90.
- Marazuela M, García-López MA, Figueroa-Vega N, de la Fuente H, Alvarado-Sánchez B, Monsiváis-Urenda A, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3639-3646.
- 33. Pan D, Shin YH, Gopalakrishnan G, Hennessey J, De Groot LJ. Regulatory T cells in Graves' disease. Clin Endocrinol 2009;71:587-593.
- 34. Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y, Sakaguchi S. Stimulation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. Nat Immunol 2002;3:135-142.
- McLachlan SM, Nagatama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, Aliesky HA, Rapoport B. The link between Graves' disease and Hashimoto's Thyroiditis: a role for regulatory T cells. Endocrinology 2007;148:5724-5733.
- 36. Morris GP, Brown NK, Kong YC. Naturally existing CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells are required for tolerance to experimental autoimmune thyroiditis induced by either exogenous or endogenous autoantigen. J Autoimmun 2009;33:68-76.
- Nagayama Y, Horie I, Saitoh O, Nakahara M, Abiru N. CD4+CD25+ naturally ocurring regulatory T cells and not lymphopenia play a role in the pathogenesis of iodide-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H2h4 mice. J Autoimmun 2007;29:195-202.
- 38. Mao C, Wang S, Xiao Y, Xu J, Jiang Q, Jin M, Jiang X, Guo H, Ning G, Zhang Y. Impairment of regulatory capacity of CD4+CD25+ regulatory T cells mediated by dendritic cell polarization and hyperthyroidism in Graves' disease. J Immunol 2011;186:4734-4743.
- Kriegel MA, Lohmann T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, Lorenz HM. Defective suppressor function of Human CD4+CD25+ Regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. J Exp Med 2004;199:1285-1291.
- Burckhart T, Thiel M, Nishikawa H, Wüest T, Müller D, Zippelius A, Ritter G, Old L, Shiku H, Renner C. Tumor specific crosslinking of GITR as costimulation for immunotherapy. J Immunother 2010;33:925-934.
- 41. You S, Poulton L, Cobbold S, Liu C-P, Rosenzweig M, et al. Key role of the GITR/GITRLigand pathway in the development of murine autoimmune diabetes: a potential therapeutic target. PLoS One 2009;4:e7848.
- 42. Tomizawa R, Watanabe M, Inoue N, Takemura K, Hidaka Y, Akamizu T, Hayakawa K. Association

Rojas y cols

of functional GITR gene polymorphisms related to expression of glucocorticoid-induced tumour necrosis factor-receptor molecules with prognosis of autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol 2011;165:141-147.

- Cuzzocrea S, Ayroldi E, Di PR, Agostini M, Mazzon E, Bruscoli S, Genovese T, Ronchetti S, Caputi AP, Riccardi C. Role of glucocorticoid-induced TNF receptor family gene (GITR) in collagen-induced arthritis. FASEB J 2005;19:1253-1265.
- 44. Santucci L, Agostini M, Bruscoli S, Mencarelli A, Ronchetti S, Ayroldi E, Morelli A, Baldoni M, Riccardi C. GITR modulates innate and adaptive mucosal immunity during the development of experimental colitis in mice. Gut 2007;56:52-60.
- 45. Nocentini G, Cuzzocrea S, Genovese T, Bianchini R, Mazzon E, Ronchetti S, Esposito E, Rosanna DP, Bramanti P, Riccardi C. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related (GITR)-Fc fusion protein inhibits GITR triggering and protects from the inflammatory response after spinal cord injury. Mol Pharmacol 2008;73:1610-1621.
- 46. Piao J, Kamimura Y, Iwai H, Cao Y, Kikuchi K, et al. Enhancement of T-cell-mediated anti-tumour immunity via the ectopically expressed glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor-related receptor ligand (GITRL) on tumours. Immunology 2009;127:489–499.
- 47. You S, Poulton L, Cobbold S, Liu C-P, Rosenzweig M, et al. Key Role of the GITR/GITRLigand Pathway in the Development of Murine Autoimmune Diabetes: A Potential Therapeutic Target. PLoS One 2009;4:e7848.
- 48. van Olffen RW, Koning N, van Gisbergen KP, Wensveen FM, Hoek RM, Boon L, Hamann J, van Lier RA, Nolte MA. GITR triggering induces expansion of both effector and regulatory CD4+ T cells in vivo. J Immunol 2009;182:7490-7500.
- Mi QS, Ly D, Lamhamedi-Cherradi E, Salojin KV, Zhou L, Grattan M, Meagher C, Zucker P, Chen YH, Nagle J, Taub D, Delovitch TL. Blockade of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand exacerbates type 1 diabetes in NOD mice. Diabetes 2003;52:1967-1975.
- Yao Q, Wang S, Gambotto A, Glorioso JC, Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, Oligino TJ. Intraarticular adenoviral-mediated gene transfer of trail induces apoptosis of arthritic rabbit synovium. Gene Ther 2003;10:1055-1060.
- Wang SH, Chen GH, Fan Y, Van Antwerp M, Baker JR
  Jr. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing
  ligand inhibits experimental autoimmune thyroiditis
  by the expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells.
  Endocrinology 2009;150:2000-2007.
- Fang Y, Sharp GC, Yagita H, Braley-Mullen H. A critical role for TRAIL in resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. J Pathol 2008;216:505-513.

 Ikeda T, Hirata S, Fukushima S, Matsunaga Y, Ito T, Uchino M, Nishimura Y, Senju S. Dual effects of TRAIL in suppression of autoimmunity: the inhibition of TH1 cells and the promotion of regulatory T cells. J Immunol 2010;185:5259-5267.

- 54. Xiao H, Wang S, Miao R, Kan W. TRAIL is associated with impaired regulation of CD4+CD25- T cells by regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Immunol 2011 July 6 Epub ahead of print.
- Yu X, Li L, Li Q, Zang X, Liu Z. TRAIL and DR5 promote thyroid follicular cell apoptosis in iodine excess-induced experimental autoimmune thyroiditis in NOD mice. Biol Trace Elem Res 2011;143:1064-1076
- Bretz JD, Mezosi E, Giordano TJ, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR Jr. Inflammatory cytokine regulation of TRAIL-mediated apoptosis in thyroid epithelial cells. Cell Death Diff 2002;9:274-286.
- Spiegel S, Milstein S. Sphingosine-1-phosphate, a key cell signaling molecule. J Biol Chem 2002;277:25851-25854.
- Olivera A, Rivera J. Sphingolipids and balancing of immune cell function: lessons from the mast cell. J Immunol 2005;174:1153-1158.
- Hughes JE, Srinivasan S, Lynch KR, Proia RL, Ferdek P, Hedrick CC. Sphingosine-1-phosphate induces an anti-inflammatory phenotype in macrophages. Circ Res 2008;102:950-958.
- Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, Allende ML, Proia RL, Cyster JG. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent of S1P receptor 1. Nature 2004;427:355-360.
- Liu G, Burns S, Huang G, Boyd K, Proia RL, Flavell RA, Chi H. The receptor S1P1 overrides regulatory T cell-mediated immune suppression through AktmTOR. Nat Immunol 2009;10:769-777.
- 62. Arendt CW, Albrecht B, Soos TJ, Littman DR. Protein kinase C-theta: signaling from the center of the T-cell synapse. Curr Opin Immunol 2002;14:323-330.
- Gupta S, Manicassamy S, Vasu C, Kumar A, Shang W, Sun Z. Differential requirement of PKC-θ in the development and function of natural regulatory T cells. Mol Immunol 2008;46:213-224.
- Zanin-Zhorov A, Ding Y, Kumari S, Attur M, Hippen KL, Brown M, Blazar BR, Abramson SB, Lafaille JJ, Dustin ML. Protein Kinase C-θ mediates negative feedback on regulatory T cell function. Science 2010;328:372-376.
- Kwon MJ, Wang R, Ma J, Sun Z. PKC-θ is a drug target for prevention of T cell-mediated autoimmunity and allograft rejection. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2010;10:367-372.
- Jin Y, Chen X, Podolsky R, Hopkins D, Makala LHC, Muir A, She JX. APC dysfunction is correlated with

Revisiones Rojas y cols

defective suppression of T cell proliferation in human type 1 diabetes. Clin Immunol 2009;130:272-279.

- Sharma RB, Fan X, Caturegli P, Rose NR, Burek CL. Invariant NKT cell lines derived from the NODH2h4 mouse enhance autoimmune thyroiditis. J Thyroid Res 2011;2011:895923.
- Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, Brereton CF, Lavelle EC, Mills KH. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. Immunity 2009;31:331-341.
- 69. Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, Xue Y, He Z, Yang H, Zhou C, Kong F, Liu Y, Yang P, Lu L, Shao Q, Huang X, Xu H. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Scand J Immunol 2010;72:250-255.
- Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. Thyroid 2009;19:495-501

- Watanabe M, Yamamoto N, Maruoka H, Tamai H, Masuzuka F, Miyauchi A, Iwatani Y. Independent involvement of CD8+CD25+ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease. Thyroid 2002;12:801-808.
- Ouyang W, Yang C, Liu Y, Xiong J, Zhang J, Zhong Y, Zhang G, Zhou F, Zhou Y, Xie C. Redistribution of DR4 and DR5 in lipid rafts accounts for the sensitivity to TRAIL in NSCLC cells. Int J Oncol 2011;39:1577-1586.
- Stassi G, DeMaria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. Nat Rev Immunol 2002;2:195-204.
- 74. Bergelin N, Blom T, Heikkilä J, Löf C, Alam C, Balthasar S, Slotte JP, Hinkkanen A, Törnquist K. Sphingosine kinase as an oncogene: autocrine sphingosine-1-phosphate modulates L-1 thyroid carcinoma cell migration by mechanism dependent on protein kinase C-alpha and ERK1/2. Endocrinology 2009;150:2055-2063.
- Sekiguchi M, Iwasaki T, Kitano M, Kuno H, Hashimoto N, Kawahito Y, Azuma M, Hla T, Sano H. Role of sphingosine-1-phosphate in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. J Immunol 2008;180:1921-1928

## TRABAJOS ORIGINALES

## PREVALENCIA DE CONSUMO DE TABACO NO INHALADO (CHIMÓ) EN EL MUNICIPIO MIRANDA DEL ESTADO MÉRIDA, VENEZUELA: ASOCIACIÓN CON ANSIEDAD Y ESTRÉS.

Juan P González Rivas<sup>1</sup>, Raúl J García Santiago<sup>2</sup>, Nathalie Araujo Linares<sup>3</sup>, Patricia Echenique Zureche<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Asistencia Médica Timotes, Estado Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Hospital Patrocinio Peñuela Ruiz, San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela. <sup>3</sup>Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Estado Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(3): 99-105

#### **RESUMEN**

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de consumo de tabaco no inhalado (chimó) en el Municipio Miranda del Estado Mérida, Venezuela, así como, su asociación con la ansiedad y el estrés.

**Métodos:** Estudio transversal; tipo encuesta; modo de selección: muestreo aleatorio poliestratificado de las casas del Municipio; criterio de inclusión: sujetos de 10 años o más edad. Se aplicó un formato estándar, así mismo, la escala de ansiedad y depresión de Zigmond y Snaith, escala de estrato social de Graffar - Méndez Castellano y el cuestionario de estrés del estudio INTERHEART.

**Resultados:** Se incluyeron 100 sujetos (50 hombres y 50 mujeres), con una edad promedio de 34,1 años (DE  $\pm$  14,4). Predominantemente de raza mixta (96%), en estratos sociales III - IV (96%). La prevalencia de tabaco no inhalado fue del 38% (58% hombres - 18% mujeres; p<0,0001), la cual se incrementó con la edad (10 – 20 años 13%; 21 – 34 años 40%; 35 – 48 años 44,8%; 49 y más años 55,5%; p=0,029). El consumo de tabaco se asoció con la presencia de síntomas de ansiedad (p=0,039), depresión (p=0,023) y número de eventos estresantes (p=0,016). Al calcular el OR, el consumo de chimó en el género femenino incremento en 10 veces la posibilidad de presentar síntomas de ansiedad y 15 veces los síntomas de depresión.

Conclusión: Se encontró una alta prevalencia de consumo de chimó en el Municipio Miranda del Estado Mérida, Venezuela

Palabras clave: Prevalencia. Tabaco no Inhalado. Chimó. Riesgo Cardiovascular.

#### **ABSTRACT**

**Objectives:** To estimate the prevalence of used smokeless tobacco (chimó) in Miranda Township, Mérida State, Venezuela, and his association with anxiety and stress.

**Methods:** A cross-sectional health survey Township representative randomized sample of population was done. There were included all subjects of 10 years or older. Standard questionnaire was applied, and anxiety and depression scale of Zigmond and Snaith, social stratum scales Graffar – Méndez Castellano, stress questionnaire of INTERHEART study.

**Results:** There were included 100 subjects (50 men - 50 women), average of age 34.1 years (ED  $\pm$  14.4). Mostly mix race (96%) and social stratum III - IV (96%). Smokeless tobacco prevalence was 38% (men 58% - women 18%, p< 0.0001), increased with age (10 - 20 years old 13%; 21 - 34 years old 40%; 35 - 48 years old 44.8%; 49 years and older 55.5%; p= 0.029). Prevalence smokeless tobacco were associated with anxiety (p=0.039) and depression (p=0.023) symptoms, and number stress events (p=0.016). When calculating the OR, chimó consumption in females increased 10 times the chance of developing symptoms of anxiety and 15 times the symptoms of depression.

**Conclusion:** There are highest prevalence smokeless tobacco (chimó) products in Miranda Township from Mérida State, Venezuela.

Key Words: Prevalence. Smokeless Tobacco. Chimó. Cardiovascular Risk.

Articulo recibido en: Mayo 2011. Aceptado para publicación en: Agosto 2011. Dirigir correspondencia a: Dr. Juan P Gonzalez. E-mail: juanpgonzalezr@hotmail.com

Trabajos Originales González Rivas y cols

#### INTRODUCCIÓN

El consumo del tabaco es la principal causa riesgo cardiovascular. El prevenible de tabaco no inhalado aumenta el riesgo para desarrollar infarto del miocardio<sup>1</sup>, accidente cerebrovascular<sup>2</sup>, síndrome metabólico<sup>3</sup>, diabetes<sup>4</sup> y cáncer orofaringeo<sup>5</sup>. A nivel mundial, se han desarrollado diferentes formas de preparación y consumo de tabaco no inhalado. En Venezuela, el chimó, una mezcla de hoia de tabaco, azúcar morena, bicarbonato de sodio y especies, es la forma más común de tabaco no inhalado<sup>6</sup>. Éste contiene gran cantidad de productos químicos (nicotina, nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policiclicos, aldehídos y metales), los cuales varían acorde a la manufactura de las diferentes regiones. La presencia de nicotina hace que los productos de tabaco no inhalado sean adictivos. Los consumidores regulares de tabaco no inhalado toman dosis más altas de nicotina que los fumadores regulares, pero, con una absorción más lenta7.

La prevalencia de consumo de tabaco no inhalado varía acorde a las diversas regiones del mundo, oscilando entre el 2% al 40% de la población<sup>7</sup>. Se desconoce el número de individuos que consumen tabaco no inhalado (chimó) en el Municipio Miranda del Estado Mérida, por lo que se decide realizar un estudio para determinar su prevalencia.

#### MATERIALES Y MÉTODOS.

El Municipio Miranda del Estado Mérida es una región de los Andes ubicada entre los 2.000 a 3.000 metros de altura sobre el nivel del mar, con una población rural dedicada predominantemente a la agricultura. Durante los meses de febrero y marzo, del 2011, se realizó un muestreo aleatorio poliestratificado de las casas de las cuatro Parroquias del Municipio, el número de encuestados en cada Parroquia fue representativo acorde a su tamaño poblacional. Para el cálculo del tamaño mínimo de la muestra se utilizó el programa estadístico EPI INFO, con un nivel de confianza de 95%, y un error aceptable de 10%, tomando la prevalencia de consumo de tabaco no inhalado de 3.5% reportada en Estados Unidos (único dato de nuestro continente) necesitándose incluir a 55 sujetos. Se evaluó un total de 100 sujetos con 10 o más años de edad, que habitaban en las casas seleccionadas y aceptaron formar parte del estudio. Se excluyeron aquellos participantes

con incapacidad mental que les impedía aportar los datos requeridos.

Todos los sujetos fueron evaluados en su casa por un personal de salud entrenado. A cada uno se le informó acerca del estudio y se obtuvo el consentimiento informado. Durante la entrevista, los datos demográficos se recolectaron a través de un cuestionario estándar, así mismo, se aplicaron varias escalas: escala hospitalaria de ansiedad y depresión de Zigmond y Snaith<sup>8</sup>; escala de estrato social de Graffar - Méndez Castellano<sup>9</sup>; el cuestionario de estrés aplicado en el estudio INTERHEART<sup>10</sup>.

El consumo de tabaco no inhalado fue definido como el autoreporte de consumo de chimó. La escala hospitalaria de ansiedad y depresión de Zigmond y Snaith es un cuestionario autoaplicado de 14 items, integrado por dos subescalas de 7 items, uno de ansiedad y otro de depresión. La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0 - 3), con diferentes formulaciones de respuesta. El marco temporal, aun cuando las preguntas están planteadas en presente, debe referirse a la semana previa. La presencia de síntomas de ansiedad o depresión fue definido como aquellos que obtuvieron 11 o más puntos en esta escala<sup>8</sup>.

El nivel de estrés fue determinado como sentirse irritable, lleno de ansiedad, o si tiene dificultades para dormir debido a condiciones del trabajo o del hogar. En cada pregunta se utilizaron las siguientes opciones de respuesta para representar su nivel de estrés: 1) nunca; 2) en algunas oportunidades; 3) en muchas oportunidades; 4) permanentemente. Esta escala fue utilizada para evaluar el estrés en casa, en el trabajo, y estrés global (casa y trabajo). El nivel de estrés financiero fue clasificado como: 1) poco o ninguno; 2) medio o moderado; 3) alto o severo. La ocurrencia de eventos mayores fue documentada al preguntar han experimentado cualquier evento especifico en el último año (separación marital o divorcio, pérdida o retiro del trabajo, pérdida de cosechas, fracaso en los negocios, conflicto familiar mayor, enfermedades personales severas, muerte o enfermedad grave de un familiar cercano, muerte de la pareja, violencia, u otra situación mayor estresante)10.

El estrato social fue valorado por la escala de Graffar modificada para Venezuela por Méndez Castellano. En base a la evaluación González Rivas y cols

Trabajos Originales

de cuatro variables: a) procedencia del ingreso, b) profesión del jefe de hogar, c) nivel de instrucción de la madre, d) condiciones de alojamiento; se permite clasificar la población en cinco estratos sociales: estrato I: clase alta (4 a 6 puntos); estrato II: clase media alta (7 a 9 puntos); estrato IV: pobreza relativa (13 a 16 puntos); estrato V: pobreza crítica (17 a 20 puntos).

Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 15. Se estableció un error alfa de 0.05. Los datos de variables continuas fueron presentados como media y desviación estándar (D.E). Para establecer la diferencia entre la media de dos variables se realizó la prueba T de Student. Para el análisis de prevalencia, la edad se dividió en 4 grupos (menos 20 años, 21 a 34 años, 35 a 48 años, 49 y más años). Las diferencias de las variables categóricas fueron evaluadas con Chi Cuadrado. Se calculó el odds ratio (OR) para evaluar la fuerza de asociación entre los síntomas de ansiedad y depresión con el consumo de chimó, el cual se ajustó con la prueba de Mantel y Haenszel según género. El intervalo de confianza (IC) fue establecido en 95%.

#### RESULTADOS.

Se incluyeron 100 sujetos (50 hombres y 50 mujeres), sus características demográficas se resumen en la tabla 1. La edad promedio fue 34,1 años (D.E  $\pm$  14,4), similar en ambos géneros (hombres 36,4  $\pm$  13,6 años – mujeres 31,4  $\pm$  14,8 años). La población fue predominantemente de raza mixta (96%), en estratos sociales III – IV (96%). El 23% de los encuestados fueron menores de 20 años de edad.

**Tabla I.** Características demográficas: medias, desviación estándar y porcentajes.

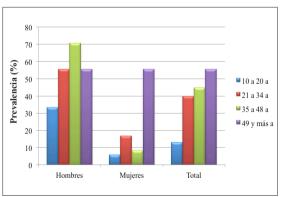
	Hombres	Mujeres	Total
Edad (años)	$36,4 \pm 13,6$	$31,4 \pm 14,8$	$34,1 \pm 14,4$
Raza (%)			
Caucásico	2	2	2
Negro	4	0	2
Mixto	94	98	96
Grupos Etareos (%)			
Menos 20 años	12	34	23
21 a 34 años	36	24	30
35 a 48 años	34	24	29
49 o más años	18	18	18
Estrato Social (%)			
III	40	42	41
IV	58	52	55
V	2	6	4

La prevalencia de consumo de chimó en el Municipio Miranda del Estado Mérida fue de 38%. Fue más elevado en el género masculino que en el femenino (hombres 58% - mujeres 18%; p< 0,0001). Como se observa en la tabla II y figura 1, la frecuencia semanal fue mayor en el género masculino que en el femenino. El 48% de los hombres consumen chimó 3 o más veces por semana, comparado con el 6% de las mujeres (p< 0,0001). La prevalencia se incrementó con la edad en el género femenino (p=0.011), siendo el grupo de mayor porcentaje el de 49 años en adelante (55,6%). En el género masculino, la utilización del chimó fue similar en todas las edades; siendo más elevado entre los 35 a 48 años de edad (70,6%). El 13% de los menores de 20 años de edad reportó consumo de chimó, con un predominio no significativo en el género masculino sobre el femenino (33,3% y 5,9% respectivamente).

**Tabla II.** Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado según edad y género.

	Hombres	Mujeres	Total
Prevalencia de Consumo de			
Tabaco No Inhalado (%)*	58	18	38
Frecuencia Semanal (%)*			
Menos de 1 vez semana	0	6	3
1 – 2 veces semana	10	6	8
3 – 6 veces semana	12	0	6
Todos los días	36	6	21

Significancia estadística: \*p< 0,0001.

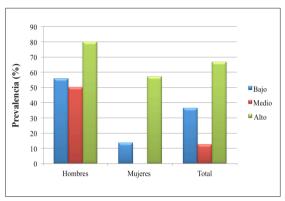


**Figura 1:** Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado según edad y género. Significancia Estadística: Hombres p= 0,445; Mujeres p= 0,011; Total p= 0,029.

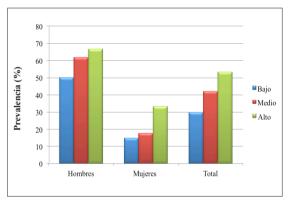
En las figuras 2 y 3 se evidencia un aumento en la prevalencia del uso de chimó en los pacientes con síntomas de ansiedad (p=0,039) y depresión (p=0,023), siendo significativos en el género femenino (p= 0,011 - p= 0,001; respectivamente). La prevalencia de consumo de chimó se duplicó en los pacientes con

Trabajos Originales González Rivas y cols

síntomas de ansiedad y depresión (66,7% - 77,8%; respectivamente) con respecto a aquellos que no tenían estos síntomas (36,3% - 32,5%; respectivamente). Al calcular el OR, el consumo de chimó en el género femenino incremento en 10 veces la posibilidad de presentar síntomas de ansiedad (OR= 10,1 [IC 95%, 1,7 - 59,1]) y 15 veces los síntomas de depresión (OR= 15,6 [IC 95%, 2,2 - 108,1]). En el género masculino no fue estadísticamente significativo.



**Figura 2:** Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado en relación con síntomas de ansiedad según género. Significancia Estadística: Hombres p= 0,568; Mujeres p= 0,011; Total p= 0,039.



**Figura 3:** Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado en relación con síntomas de depresión según género. Significancia Estadística: Hombres p= 0,134; Mujeres p= 0,001; Total p= 0,023.

No se observaron diferencias en la prevalencia de este hábito en las categorías de estrés en casa (p= 0.807), trabajo (p= 0.687), global (p= 0.601) y financiero (p= 0.211). Se encontró un incremento en la prevalencia de consumo en los hombres que presentaron un evento estresante el año anterior (p= 0.026) (véase figura 4). Se observó un discreto incremento en la prevalencia a menor estrato social, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (p= 0.315).

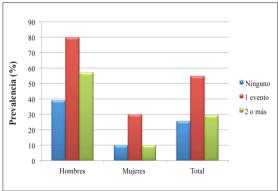
El 68% de los encuestados señaló ingerir alcohol (hombres 88% - mujeres 48%; p< 0,0001). El 30% de los hombres reportó beber alcohol 3 o más veces por semana en comparación con el 0% de las mujeres (p< 0,0001) (véase tabla 3). No se encontró relación entre el consumo de alcohol y chimó.

**Tabla III.** Prevalencia de ingesta de alcohol y consumo de cigarrillo según género.

	Hombres (n=50)	Mujeres (n=50)	Total (n=100)
Ingesta Alcohol (%)*	88	48	68
Frecuencia semanal de consumo (%)*			
Menos 1 vez semana	30	32	31
1-2 veces semana	28	16	22
3-6 veces semana	22	0	11
Todos los días	8	0	4
3 o más veces semana*	30	0	15
Consumo de Tabaco Inhalado			
(Cigarrillo) (%)**			
Nunca fumó	58	80	69
Fumó anteriormente	32	20	26
Fuma actualmente	10	0	5

Significancia estadística: \*p<0,0001; \*\*p=0,017

La prevalencia de consumo actual de tabaco inhalado (cigarrillo, pipa u otro) en el Municipio Miranda del Estado Mérida fue del 5% (véase tabla III). El género femenino no reportó hábito tabáquico en comparación con el 10% del género masculino. El 26% de la muestra comentó haber fumado en el pasado, pero no actualmente. No se encontró relación entre el consumo de cigarrillo y chimó.



**Figura 4:** Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado en relación con eventos estresantes según género. Significancia Estadística: Hombres p= 0,026; Mujeres p= 0,197; Total p= 0,016.

#### DISCUSIÓN

Se halló una elevada prevalencia de consumo de chimó en el Municipio Miranda del Estado Mérida, Venezuela. Más de la mitad de los hombres y un sexto de las mujeres utilizan este producto; dentro de los cuales, el 13% son

González Rivas y cols

Trabajos Originales

adolescentes. En el género masculino existe una prevalencia más elevada, y con una mayor frecuencia semanal, de consumo de chimó.

Este resultado es 10 veces más elevado que el reportado en Estados Unidos para el año 2.009 (3,5% total de adultos; 7% hombres y 0.3% mujeres)<sup>11</sup>, en donde, la mayor frecuencia se ubica en el Estado de Wyoming, con 13,7 % (hombres 23,4% - mujeres 3,7%)<sup>12</sup>. Así mismo, en una muestra de 1.776 adultos en Yola, al Sur-Oeste de Nigeria, el 7,49% de los encuestados consumía tabaco no inhalado<sup>13</sup>; en este último estudio, el 90.2% de estos individuos pertenecía a un bajo estrato socioe conómico. La prevalencia obtenida en este estudio es discretamente menor a la hallada en Bombay, India, donde un muestreo de casi cien mil personas, en 1.996, señaló que el 52,6% de la población utilizaba tabaco no inhalado<sup>14</sup>. La India cuenta con la mayor producción y la más grande red de distribución de tabaco en el mundo. La prevalencia de consumo de tabaco en todas sus formas supera los dos tercios de la población<sup>15</sup>. En este muestreo llevado a cabo en Bombay<sup>14</sup>, el 57,1% de las mujeres consumen tabaco no inhalado, tres veces más elevado que en el Municipio Miranda (18%), sin embargo, el porcentaje en el género masculino del Municipio Miranda (58%) es mayor que el reportado en los hombres de Bombay (45,7%), lo que representa una de las prevalencias más elevadas del mundo.

En vista de los efectos secundarios del uso del tabaco, en el año 2.010, la Administración Norteamericana de Drogas y Alimentos (FDA) prohibió la venta de productos de tabaco inhalado y no inhalado a menores de 18 años de edad16. Sin embargo, aproximadamente, un tercio de los adolescentes de Latinoamérica utilizan estos productos<sup>17</sup>. Con respecto al tabaco no inhalado, en nuestro estudio, el 13% de los menores de 20 años consume chimó, cifra que coincide con la frecuencia reportada en 109 sujetos, entre los 4 y 17 años de edad, examinados por un grupo de investigación odontológica en el Estado Portuguesa, Venezuela<sup>18</sup>; este último estudio, revela además, que la colocación más frecuente del chimó en la boca de los adolescentes fue en la región lingual antero - inferior. Una prevalencia similar fue encontrada tras evaluar 3.034 adolescentes en la República del Congo<sup>19</sup>,

donde el 18% utilizaba tabaco no inhalado. Sin embargo, la prevalencia del Municipio Miranda es mucho menor a la hallada en los estudiantes de Bihar, en la India<sup>20</sup>, en donde, el 55,6% de los adolescentes entre los 13 a 15 años de edad, de 50 escuelas de Bihar, señalaron consumo de alguna forma de tabaco no inhalado. Este estudio no demostró diferencias entre las zonas rurales (55,3%) y urbanas (56,2%).

Se observó una mayor prevalencia de consumo de chimó en individuos con síntomas de ansiedad v depresión, siendo estadísticamente significativo en el género femenino. La literatura describe la asociación entre el tabaco y los trastornos de ansiedad, enfocándose estos estudios en el tabaco inhalado. La ansiedad es capaz de generar conductas desadaptativas, dentro de las que se describe el hábito de fumar<sup>21</sup>. Se ha demostrado que el consumo de cigarrillo es más elevado en personas con trastornos mentales, siendo ésta, el doble con respecto a la población sin dichas alteraciones. La ansiedad se ha descrito en un tercio de los pacientes que cursan con adicción a la nicotina<sup>22</sup>. Un estudio prospectivo, elaborado con adolescentes, reportó que aquellos pacientes quienes fumaban más de 20 cigarrillos al día tenían cinco veces más riesgo de desarrollar ansiedad generalizada que aquellos que no fumaban<sup>23</sup>.

Múltiples investigaciones han establecido la conexión existente entre el cigarrillo y el riesgo de síntomas de depresión<sup>24-26</sup>. Un estudio longitudinal, llevado a cabo con más de 13.000 adultos Coreanos<sup>27</sup>, fue diseñado para conocer la relación de causalidad entre las variables depresión y hábito tabáquico; mediante un análisis de regresión logística, demostraron que fumar durante un año estuvo significativamente vinculado con depresión al segundo año; sin embargo, las pruebas en dirección opuesta no encontraron que la depresión conlleve a fumar posteriormente. Un segundo estudio prospectivo, realizado con 1.545 adolescentes, evaluó el riego de aparición temprana de depresión con el uso de sustancias de abuso<sup>28</sup>. hallando que el tabaco no inhalado aumentó al doble las posibilidades de desarrollar depresión a los 3 años (Odds Ratio [OR] 2,00 95% Intervalo de Confianza [IC] 1,32-3,04; p= 0,001); del mismo modo actuó el cigarrillo (OR 2,29 IC 95% 1,49-3,50; p< 0,001), el uso frecuente de drogas ilícitas (OR 4,71 IC 95% Trabajos Originales González Rivas y cols

1,95-11,37; p=0,001) y de alcohol (OR 2,02 IC 95% 1,04-3,92; p= 0,037).

Queda clara la asociación de tabaco inhalado con los trastornos de ansiedad y depresión, sin embargo, se deben desarrollar más investigaciones para determinar si este vínculo se extiende al tabaco no inhalado.

El estudio INTERHEART<sup>10</sup> determinó la contribución de estresores psicológicos para desarrollar infarto agudo del miocardio. En nuestro estudio pudimos evaluar que la presencia de estos factores psicológicos no incrementó de manera significativa el consumo de tabaco no inhalado. En Latinoamérica, el estudio CARMELA, determinó la prevalencia de consumo tabaco inhalado en 7 ciudades capitales29. En Barquisimeto, Venezuela, un sexto de la población analizada tenía hábito tabáquico (hombres 32.2% - mujeres 14.9%). la prevalencia más elevada fue en Buenos Aires (38,6%) y Santiago (45,4%). En el Municipio Miranda el chimó predominó como la forma de consumo de tabaco más frecuente, y éste no se asoció al hábito de fumar. Un trabajo llevado a cabo en adolescentes, luego de ajustar las variables psicológicas, señala que el tabaco no inhalado no fue un factor de riesgo para hábito de fumar<sup>30</sup>.

La alta prevalencia (38%) de consumo de tabaco no inhalado (chimo) obtenida en la comunidad estudiada es un factor de riesgo modificable que requiere la aplicación de políticas de salud tendentes a reducir su consumo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. The Lancet 2006;368:647-58.
- Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. J Intern Med 2008;264:187-94..
- Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, Boman K, Weinehall L. Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: A wolf in sheep's clothing? Scand J Public Health 2006;34:576-83.
- Persson PG, Carlsson S, Svanström L, Östenson CG, Efendic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. J Intern Med 2000;248:103-10.
- Lee P, Hamling J. Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer in Europe and

North America. BMC Medicine 2009;7:36.

- National Cancer Institute, Centers for Disease Control and Prevention, and Stockholm Centre of Public Health. Smokeless Tobacco Fact Sheets. 3rd International Conference on Smokeless Tobacco, September 20–25, 2002. Disponible en: http:// www.cancercontrol.cancer.gov/tcrb/stfact\_sheet\_ combined10-23-02.pdf. Acceso el 24 de Marzo, 2011.
- Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, Pechacek TF, Howard G, on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Impact of Smokeless Tobacco Products on Cardiovascular Disease: Implications for Policy, Prevention, and Treatment: A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation 2010;122:1520-44.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.
- Lehto JA, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. Diabetologia 2006;49:56-65.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:953-62.
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. Circulation 2004;110:1245-50.
- 12. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? Am J Hypertens 1998;11:1258-65.
- Desalu OO, Iseh KR, Olokoba AB, Salawu FK, Danburam A. Smokeless tobacco use in adult Nigerian population. Niger J Clin Pract 2010;13:382-7.
- Gupta PC. Survey of sociodemographic characteristics of tobacco use among 99,598 individuals in Bombay, India using handheld computers. Tob Control 1996;5:114-20.
- 15. Gupta PC, Ray CS. Smokeless tobacco and health in India and South Asia. Respirology 2003;8:419-31.
- 16. US Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco. Disponible en: http://www.fda. gov/TobaccoProducts/ProtectingKidsfromTobacco/ RegsRestrictingSale/default.htm. Acceso el 26 de marzo, 2011.

González Rivas y cols

Trabajos Originales

 Encuesta Mundial sobre Tabaquismo en la Juventud: Resultados en las Américas. Boletín Epidemiológico, Vol. 23 No. 2, junio 2002. Disponible en: http://www. paho.org/spanish/sha/be\_v23n2-EMTJ.htm. Acceso el 26 de Marzo, 2011.

- Rivera H, Bentolil R, Santos M, Socorro M, Gómez D, Torres J, Hernandez MF, Mujica V, F. R-S. Uso del Tabaco No Fumado (Tnf), Chimó en Niños y Adolescentes en el Estado Portuguesa. Acta Odontológica Venezolana 2010;48:1 - 10.
- Rudatsikira E, Muula A, Siziya S. Current use of smokeless tobacco among adolescents in the Republic of Congo. BMC Public Health 2010;10:16.
- Sina D, Gupta P, Pednekar M. Tobacco use among students in Bihar (India). Indian J Public Healt 2004;48:111 - 7.
- Wood CM, Cano-Vindel A, Iruarrizaga I, Dongil E. Ansiedad y Tabaco. Intervención Psicosocial 2009;18:213-31.
- 22. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry 2004;61:1107-15.
- Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association Between Cigarette Smoking and Anxiety Disorders During Adolescence and Early Adulthood. JAMA 2000;284:2348-51.
- Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. Br J Psychiatry 2010;196:440-6.

- dos Santos VA, Migott AM, Bau CHD, Chatkin JM. Tobacco smoking and depression: results of a crosssectional study. Br J Psychiatry 2010;197:413-4.
- Wiesbeck GA, Kuhl HC, Yaldizli Ö, Wurst FM. Tobacco Smoking and Depression – Results from the WHO/ISBRA Study. Neuropsychobiology 2008;57:26-31.
- Kang E, Lee J. A longitudinal study on the causal association between smoking and depression. J Prev Med Public Health 2010;43:193-204.
- Sihvola E, Rose RJ, Dick DM, Pulkkinen L, Marttunen M, Kaprio J. Early-onset depressive disorders predict the use of addictive substances in adolescence: a prospective study of adolescent Finnish twins. Addiction 2008;103:2045-53.
- Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med 2008;121:58-65.
- O'Connor RJ, Flaherty BP, Quinio Edwards B, Kozlowski LT. Regular smokeless tobacco use is not a reliable predictor of smoking onset when psychosocial predictors are included in the model. Nicotine Tob Res 2003;5:535-43.

# PROTEÍNA C REACTIVA, SU RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL Y PERFIL LIPÍDICO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Yubire Barrios<sup>1, 2</sup>, Lesbia Meertens<sup>1</sup>, Alba Salim de Moron<sup>1</sup>, Nayka Díaz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). <sup>2</sup>Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011; 9(3):106-111

#### RESUMEN

**Objetivo:** En la mujer posmenopáusica se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), asociado a un perfil lipídico aterogénico y a la elevación de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), marcador proinflamatario considerado importante predictor para estas patologías. El objetivo del estudio fue determinar los niveles séricos de PCRus, su relación con el estado nutricional y perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas venezolanas.

**Métodos:** Se seleccionaron 61 mujeres, sanas, residenciadas en el Municipio Naguanagua, con edades comprendidas entre 45 y 60 años. Se clasificó estado nutricional según IMC (OMS). Se evaluó PCRus, perfil lipídico y estradiol.

**Resultados:** Los valores promedios de los parámetros bioquímicos fueron: PCRus (3,16±2,0mg/L), colesterol total (249±58mg/dL), c-HDL (42± 10mg/dL), c-LDL (176±55mg/dL), triglicéridos(151±70mg/dL), índices aterogénicos CT/HDL (6,2±1,9) y LDL/HDL (4,5±1,8). El 60,7% de las mujeres presentaron sobrepeso/obesidad. Según PCRus 44,4% en alto riesgo. La relación de riesgo (OR), muestra que la probabilidad de que las mujeres con estado nutricional normal presenten valores del c-LDL en riesgo fue de 0,485 (CI 95%: 0,230-0,999), mientras que en aquellas con sobrepeso/obesidad fue de 1,547 (CI 95%: 1,025-2,335). Se obtuvo correlación entre PCR y CT/HDL (r=0,418; p=0,001).

**Conclusión:** Las mujeres posmenopáusicas evaluadas presentaron alta frecuencia de sobrepeso/obesidad, perfil lipídico aterogénico y PCR en situación de riesgo para ECV.

Palabras clave: PCR, perfil lipídico, estado nutricional, posmenopausia.

#### **ABSTRACT**

**Objective:** In postmenopausal women increases the risk of cardiovascular disease (CVD) associated with an atherogenic lipid profile and elevated circulating levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), considered important predictor proinflamatario marker for these diseases. The main purpose of this study was to evaluate the results of hsCRP and their relationship with nutritional state according to index of mass coporal (BMI) and lipid profile in postmenopausal women venezuelans

**Methods:** 61 women were selected, healthy, residing in the municipality Naguanagua, aged between 45 and 60, apparently healthy. Nutritional status was classified according to BMI (WHO). We assessed hsCRP, lipid profile and estradiol.

**Results:** Mean values of biochemical parameters were: hsCRP  $(3,16\pm2,0\text{mg/L})$ , total cholesterol  $(249\pm58\text{mg/dL})$ , HDL  $(42\pm10\text{mg/dL})$ , LDL  $(176\pm55\text{mg/dL})$ , triglycerides  $(151\pm70\text{mg/dL})$  and atherogenic index TC/HDL  $(6,2\pm1,9)$  y LDL/HDL  $(4,5\pm1,8)$ . 60.7% category overweigh and obesity. 44.4% high risk according to hsCRP. The hazard ratio (OR), shows that the likelihood of women with normal nutritional status presented LDL-c values at risk was 0.485 (CI 95%: 0.230-0.999), while those who were overweight/obesity was 1.547 (CI 95%: 1.025-2.335). There was a significantly positive correlation between CRP and TC/HDL (r=0.418; p=0.001).

**Conclusions:** Postmenopausal women presented a high prevalence of overweight/obesity, atherogenic lipid profile and CRP in risk for CVD.

**Keywords:** CRP, lipid profile, nutritional status, postmenopausal.

Artículo recibido en: Julio 2011. Aceptado para publicación en: Agosto 2011. Dirigir correspondencia a: Profesora Yubire B. Barrios O. E-mail: ybarrios1@gmail.com.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), es la causa más frecuente de muerte en mujeres adultas a nivel mundial, incluso en los países en vías de desarrollo <sup>1</sup>, cuyas tasas de morbimortalidad por estas enfermedades se han incrementado en los últimos años, sobre todo después de la menopausia, no escapando de estas estadísticas la mujer venezolana <sup>2</sup>.

Entre los factores de riesgo más comunes en esta etapa, se encuentran: la edad, la obesidad, las dislipidemias, la hipertensión arterial (HTA) y la intolerancia a la glucosa <sup>3</sup>, sin embargo éstos solo explican parte de los eventos cardiovasculares, por lo que surge la necesidad de estudiar la proteína C reactiva (PCR), la cual corresponde a los denominados "nuevos factores de riesgo" <sup>4</sup>.

La PCR, clásico reactante de fase aguda y marcador sistémico de inflamación, sintetizada por el hígado, macrófagos, factor de necrosis tumoral y por las interleucinas 1 y 6, juega un importante papel en la aterogénesis, lesión de tipo inflamatoria localizada en el endotelio vascular, que origina cambios morfológicos en la íntima, generando disfunción de este epitelio. En la aterogénesis esta proteína se deposita en los sitios donde existe el proceso inflamatorio, tal como en la íntima de las arterias <sup>5</sup>. Desde hace muchos años, la determinación de PCR se ha utilizado como marcador de inflamación con procedimientos no muy sensibles, pero en la actualidad la American Heart Association and the Centers for Disease Control (AHA/CDC), recomienda su detección mediante el método de alta sensibilidad (PCRus) por su potencial predicción de riesgo cardiovascular <sup>6</sup>.

Estudios realizados en mujeres, han reportado que la PCRus se considera el método de mejor pronóstico para ECV, conjuntamente con la determinación del perfil lipídico 7. Además, ha reportado asociación significativa de PCRus con tejido adiposo visceral y subcutáneo, triglicéridos (TG) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad(c-HDL) en mujeres posmenopáusicas, sin terapia de reemplazo hormonal (TRH) 8. Sin embargo, otras investigaciones han mostrado altos porcentajes de mujeres posmenopáusicas con bajos niveles del c-HDL y altos niveles de PCRus, sin asociación significativa entre ambas variables, lo cual indica que la PCR y el c-HDL contribuyen independientemente al desarrollo de ECV, en este grupo etario <sup>9</sup>. El objetivo del presente estudio fue determinar los valores séricos de PCRus, su relación con el estado nutricional según índice de masa corporal (IMC) y el perfil lipídico, en mujeres posmenopáusicas residenciadas en el Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación es de tipo descriptivocorrelacional, transversal. La población estuvo conformada por 200 mujeres aparentemente sanas, que asistieron a una consulta de Evaluación Nutricional Integral en un Centro de Salud ubicado en el Municipio Naguanagua. Estado Carabobo, Venezuela. La muestra quedó constituida por 61 mujeres posmenopáusicas. quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre 45 y 60 años, amenorrea de un año o más, no diabéticas, sin TRH, sin tratamiento hipolipemiante, no fumadoras, no alcohólicas y sin antecedentes de enfermedades cardiocerebrovasculares previas. Además, fueron excluidas para este estudio siete mujeres las cuales presentaron valores de PCRus superiores a los 10 mg/L, debido a que en estos casos otros factores, tales como, infección o inflamación de otra índole, pudieran estar interfiriendo en el diagnóstico de riesgo cardiovascular <sup>6</sup>. Este estudio se llevo a cabo siguiendo las normas para la investigación con seres humanos, según el Código de Bioética y Bioseguridad del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias 10. Se diseñó una encuesta estructurada para la recolección de los datos personales, complementada con la evaluación nutricional antropométrica y bioquímica.

La evaluación antropométrica se llevó a cabo por un personal especializado debidamente entrenado siguiendo los procedimientos y técnicas descritas por Gibson <sup>11</sup>. Se midió el peso y la talla sin zapatos y con ropa ligera, mediante una balanza electrónica y con estadiómetro previamente calibrados. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente ecuación: peso (kg)/(talla)²(m), lo que permitió clasificar a las mujeres en normopeso (18,5-24,9), sobrepeso (25-29,9) y obesa (≥ 30) respectivamente <sup>12</sup>. La determinación del perfil lipídico, PCRus y estradiol se llevo a cabo mediante los métodos: colorimétrico (Wiener Laboratorio), turbidimétrico (Turbox Orion

Diagnóstica) y de inmunoensayo ELISA (DRG Diagnostics) respectivamente. Los valores de referencia utilizados para los parámetros del perfil lipídico, fueron los establecidos por el Tercer Reporte del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación (ATP III) sobre la detección, evaluación y tratamiento de los niveles elevados del colesterol <sup>13</sup>. Para PCRus, los valores de referencia fueron los indicados por la Asociación Americana del Corazón (AHA/CDC Scientific Statement) <sup>6</sup>, considerándose riesgo bajo: < 1,0 mg/L, riesgo moderado: 1,0 a 2,99 mg/L y riesgo alto:≥ 3,0 mg/L.

Los datos recolectados, fueron analizados usando el programa estadístico SPSS versión 12.0. En primer lugar, se buscó establecer las características resaltantes de las diferentes variables pertenecientes al estudio. Para tal fin, se construveron tablas de distribución de frecuencia y de asociación, presentándose los estadísticos descriptivos de media (x) y desviación estándar (DE), las frecuencias absolutas y relativas, con sus correspondientes de significación. pruebas niveles Seguidamente, se comprobó la normalidad o no de la distribución de la muestra, utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnov. Se realizó una distribución percentilar para la variable PCRus. Para la asociación de las variables PCRus, IMC y del perfil lipídico se utilizó el Chi cuadrado y para calcular las proporciones de riesgo de las variables en estudio, el Odd Ratio (OR). El criterio de significación estadística fue de p < 0.05.

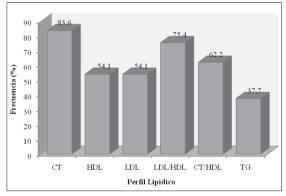
#### RESULTADOS

Los resultados que se presentan corresponden a una muestra de 61 mujeres posmenopáusicas residenciadas en el Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, entre 45 y 60 años de edad, cuva edad promedio fue de  $54.2 \pm 4.0$  años. En la Tabla I se muestra la caracterización de las variables estudiadas. Se observa valores promedios de alto riesgo para PCR, y en riesgo para todos los parámetros pertenecientes al perfil lipídico. En relación al IMC se encontró, que 60.7% de las muieres estudiadas, presentaron valores en sobrepeso/obesidad. Con respecto al perfil lipídico, se observó altos porcentajes de mujeres en riesgo para CT (83,6%), c-HDL (54,1%), c-LDL (54,1%), TG (37,7%), igualmente para los índices aterogénicos LDL/ HDL (75,4%) y CT/HDL (67,2%) (Figura 1).

**Tabla I**. Caracterización de las variables estudiadas en mujeres posmenopáusicas. Municipio Naguanagua. Estado Carabobo. Venezuela.

Variables	$\overline{X} \pm DE$	Rango	
		Mínimo	Máximo
CT (mg/dL)	$249 \pm 58$	135	504
c-HDL (mg/dL)	42 ± 10	24	73
c-LDL (mg/dL)	176 ± 55	93	419
TG (mg/dL)	151 ± 70	48	388
Índice CT/c-HDL	$6,2 \pm 1,9$	3,75	12,27
Índice c-LDL/c-HDL	4,5 ± 1,8	2,27	9,74
PCRus (mg/L)	$3,16 \pm 2,0$	0,30	9,80
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27± 4,69	21	43
Estradiol (pg/mL)	16,5 ± 9,8	0,50	39,7

Valores expresados en  $\overline{X}$ : Media; DE: Desviación Estándar. n: 61 para perfil lipídico; n:54 para PCR



**Figura 1:** Frecuencia de los parámetros del perfil lipídico en riesgo de las mujeres posmenopáusicas. Municipio Naguanagua. Estado Carabobo. Venezuela.

Por otra parte, 13% de las mujeres se encontraron en bajo riesgo, 42,6% en riesgo moderado y 44,4% en alto riesgo, según los valores de PCRus (Figura 2). De acuerdo a la distribución percentilar de este indicador, se observó que 7,4% de los valores se encontraron entre 0,94 (P25) y 2,74 mg/L, 42,6% entre 2,75 (P50) y 5,70 mg/L y 50% superiores a 5,80 mg/L (P75). El promedio de PCRus fue de 3,32  $\pm$  2,24 mg/L para las mujeres en normopeso y de 3,08  $\pm$  1,94 mg/L para aquellas con sobrepeso/ obesidad.

La mayoría de las mujeres pertenecientes a este estudio con valores de PCR en riesgo, presentaron niveles del perfil lipídico igualmente en riesgo (83,3% para CT; 51,9% para c-HDL; 55,6% para c-LDL, 66,7% y

**Tabla II.** Distribución de frecuencia según PCRus, estado nutricional y perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas del Municipio Naguanagua. Estado Carabobo. Venezuela.

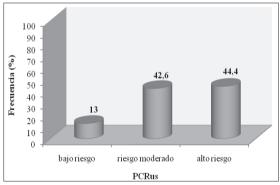
Variables	IMC			
	Normal	Sobrepeso/Obesidad		
	n	%	n	%
PCR				
normal	2	28,6	5	71,4
riesgo	18	38,3	29	61,7
CT				
normal	2	20,0	8	80,0
riesgo	22	43,1	29	56,9
HDL-c				
normal	10	35,7	19	57,6
riesgo	14	42,4	18	64,3
LDL-c				
normal	7	25,0	21	75,0
riesgo	17	51,5	16	48,5 †
TG				
normal	14	36,8	24	63,2
riesgo	10	43,5	13	56,5
CT/HDL-c				
normal	5	25,0	15	75,0
riesgo	19	46,3	22	53,7
LDL-c/HDL-	·c			
normal	6	46,2	7	53,8
riesgo	18	37,5	30	62,5

†Chi2: 4, 462 p <0,05, n: 61 para perfil lipídico; n:54 para PCR

77,8% para los índices aterogénicos CT/HDL y LDL/HDL respectivamente (Datos no mostrados en tablas).

En la Tabla II, al distribuir las mujeres posmenopáusicas según PCRus, perfil lipídico y estado nutricional según IMC, se observa que el mayor porcentaje de mujeres con sobrepeso/ obesidad, presentaron valores en la categoría de riesgo para PCRus (61,7%), CT (56,9%), c-HDL (64,3%), TG (56,5%) y los índices aterogénicos CT/HDL (53,7%), LDL/HDL (62,5%). Se encontró asociación significativa entre los valores en riesgo del c-LDL y el estado nutricional según IMC. La relación de riesgo (OR) (Tabla III), muestra que la probabilidad de que las mujeres presenten valores del c-LDL en riesgo con estado nutricional normal fue 0,485 (CI 95%: 0,230-0,999), mientras las que presentaban sobrepeso/obesidad, el riesgo fue de 1,547 (CI 95%: 1,025-2,335).

Solo se encontró correlación positiva y significativa entre PCR y el índice aterogénico CT/HDL (r=0,418; p=0,001).



**Figura 2:** Frecuencia de los valores de PCRus en mujeres posmenopáusicas, según riesgo cardiovascular . Municipio Naguanagua. Estado Carabobo. Venezuela.

#### **DISCUSIÓN**

Durante la menopausia se producen cambios metabólicos no favorables asociados a la deficiencia de estrógenos y a alteraciones hormonales relacionadas, que conllevan al desarrollo de ECV. Los factores de riesgo metabólico, tales como, obesidad, niveles elevados de TG y descenso de los niveles del c-HDL, se han presentado como los determinantes de mayor riesgo a ECV en mujeres posmenopáusicas <sup>14, 15</sup>.

En los últimos años, se ha observado un notable incremento de las enfermedades crónicas no trasmisibles (ECNT), asociadas a estilos de vida no saludables en mujeres de América Latina y del Caribe. Estas enfermedades y trastornos en conjunto, entre los que se encuentran la DM2, la HTA, la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares, la obesidad y algunos tipos de cáncer, son las principales causas de muerte, morbilidad, discapacidad y deterioro de la calidad de vida. Sin embargo, entre las ECNT, la obesidad merece especial atención, ya que se considera una enfermedad crónica y a la vez un reconocido factor de riesgo de muchas otras enfermedades <sup>16</sup>.

Los resultados de este estudio indican que las mujeres posmenopáusicas en promedio se encontraban en sobrepeso, resultado similar a los reportados por otros investigadores en mujeres del continente Europeo <sup>17,18</sup> y Americano <sup>19</sup>. Pavón et al., indica que la ganancia de peso que se produce durante la posmenopausia, se asocia con la disminución de estrógenos endógenos <sup>20</sup>, mientras que Ozbey et al. <sup>21</sup>, señalan que la edad en la mujer menopáusica es el factor determinante de los cambios en la distribución de grasa corporal; sin embargo, otros factores pueden influir en los cambios de composición corporal durante

esta etapa <sup>21</sup>. Con respecto a la alta frecuencia de obesidad encontrados en el presente estudio, se asemejan a los datos reportados en el estudio SEEDO-2007, en mujeres entre 45 y 64 años de origen hispano <sup>23</sup> y a los obtenidos en un estudio de prevalencia sobrepeso y obesidad, en mujeres americanas entre 40 y 59 años <sup>24</sup>; altos porcentajes que pudieran corresponderse al estilo de vida propia de las áreas urbanas.

Es ampliamente conocido el patrón dislipidémico, característico durante esta etapa en la vida de la mujer, lo cual pudiera deberse por un lado a la depleción estrogénica y por otro a la vida sedentaria <sup>25</sup>.

En la presente investigación se encontró hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles del c-HDL, resultados que coinciden con los reportados por otros investigadores <sup>19, 21, 26</sup>, y altos niveles del c-LDL, siendo superior al reportado por otros estudios <sup>19, 26, 27</sup>. Aunado a todo esto, se observó una alta prevalencia de los valores en riesgo de los parámetros del perfil lipídico, sobre todo en aquellas mujeres en sobrepeso/obesidad, resultados que concuerdan con el estudio de Chang et al, en el cual concluyen que el estado menopáusico puede influir en la distribución de la grasa corporal produciendo alteraciones

**Tabla III.** Proporciones de riesgo de las variables en estudio.

Variables	IMC			
	Normal		Sobrepeso	/Obesidad
	OR	Rango	OR	Rango
PCR	0,70	(0,21-2,36)	1,21	(0,72-2,02)
СТ	0,46	(0,13-1,66)	1,41	(0,95-2,08)
c-HDL	1,19	(0,63-2,25)	0,90	(0,60-1,40)
†c-LDL	0,49	(0,24-0,99)	1,55	(1,03-2,34)
TG	0,88	(0,45-1,58)	1,17	(0,73-1,72)
CT/c-HDL	0,54	(0,24-1,23)	1,40	(0,96-2,05)
c-LDL/c-HDL	1,23	(0,62-2,46)	0,87	(0,50-1,49)

<sup>†</sup> Chi2: 4, 462 p <0,05, n: 61 para perfil lipídico; n:54 para PCR

en los valores del perfil lipídico 28.

Desde el punto de vista analítico, la determinación de PCRus se ha utilizado también como un indicador de riesgo de ECV v se ha reportado asociación significativa entre este marcador inflamatorio, la obesidad y las dislipidemias. El valor promedio de PCRus obtenido en esta muestra fue de 3.16 mg/L,valores similares a los reportados en mujeres afroamericanas (3,45 mg/L) y de origen hispano (2,30 mg/L), superior a lo reportado en mujeres chinas (0,7 mg/L), japonesas (0,5 mg/L) v de origen hindú (1,71 mg/L) 9. Se ha publicado, variabilidad en relación a los valores de PCRus en mujeres posmenopáusicas libre de eventos cardiovasculares, pero la base de estas diferencias aún se encuentra en estudio. Un alto porcentaje de mujeres posmenopáusicas en sobrepeso/obesidad, mostraron valores de PCRus en riesgo, resultados similares a los ya reportados <sup>29</sup>. Sin embargo, no se encontró correlación significativa entre PCRus e IMC, a diferencia de lo señalado en otras investigaciones 29. Esto pudiera deberse a la presencia de otros factores asociados que no se midieron o controlaron en este estudio. Recientemente, se han publicado trabajos determinando PCRus en combinación con las pruebas del perfil lipídico, para el diagnóstico de eventos cardiovasculares; no obstante, la PCRus puede ser de gran valor diagnóstico de dichos eventos, independiente de los valores de CT. c-HDL v c-LDL 30, 31, 32.

Se observó en esta investigación una correlación entre PCRus y el índice aterogénico CT/HDL, esto pudiera sugerir que la medición de PCRus en conjunto con las pruebas del perfil lipídico, pudiera ser de gran valor en el diagnóstico de ECV. Es evidente que en esta muestra estudiada, se encontró alta prevalencia de sobrepeso/ obesidad, perfil lipídico aterogénico y PCRus en situación de riesgo para ECV.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, Hulley S, Barrett-Connor E. Impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. Ann Int Med 2005; 142: 813–820.
- Ministerio de Salud Venezuela. (2005). Diez principales causas de muerte diagnosticada especificada por grupos de edad y sexo. Anuario de mortalidad. 2004. Caracas-Venezuela.

3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 629-636.

- Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. Ann Intern Med 2006; 145:21–29.
- Capelini F, Durazo F. La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular. Rev Mex Patol Clin 2008; 55: 55-58.
- 6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.
- Piché ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. Am J Cardiol 2005; 96:92-7.
- Wasir J, Misra A, Vikram N, Mohan R, Luthra K. C-reactive protein, obesity, and insulin resistance in postmenopausal women in urban slums of North India. Diabetes and Metabolic Syndrome. Clinical Research Reviews 2007; 1: 83-9.
- Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (2008). Código de Bioética y Bioseguridad. Revisión Caracas Venezuela.
- Gibson R. Principles of Nutritional Assessment. Oxford University Press USA; 1990.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i-xii, 1-253
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation. 2002; 106: 3143-421.
- 14. Stoney RM, O'Dea K, Herbert KE, Dragicevic G, Giles GG, Cumpston GN, Best JD. Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2001 18: 476-482.
- Ushiroyama T, Sakuma K, Ikeda A, Ueki M. The HDL2/HDL3 ratio in menopause. Int J Gynecol Obstet 2005; 88: 303–308.

 Peña M, Bacallao J. La obesidad y sus tendencias en la región. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 2001; 10: 75-78.

- Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, Jakobs C, Hofman A, Witteman JC, Stehouwer CD. Increased plasma homocysteine after menopause. Atherosclerosis 2000; 149: 163-168.
- Bruschi F, Daguati R, Parazzini F, Dal Pino D, Fiore V, Di Pace R, Melotti D, Moroni S, Maffioletti C, Rossi M, Crosignani PG. Age, menopausal status and homocysteine levels in women around menopause. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120:195-197.
- Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, Muzzio ML, Schreier L, Siseles N, Benencia H. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. Horm Metab Res 2004: 36: 215-220.
- Pavón de Paz I, Alameda Hernando C, Olivar Roldán J. Obesity and menopause. Nutr Hosp 2006; 21:633-637.
- Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre and postmenopausal obese women with similar BMI. Endocr J 2002; 49:503-509.
- Lovejoy JC. The menopause and obesity. Prim Care 2003; 30:317-325.
- Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2007; 128:184-196.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295:1549-1555.

- Kim H, Park J, Ryu S, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women. Diabetes Care 2007; 30:701–706.
- Fernández-Miranda C, de la Calle M, Manuel Bris J, Muelas M, Gómez P, Díaz-Rubio P. Influence of menopausal status in homocysteine plasma levels. Med Clin (Barc) 2001; 116: 206-208.
- Barrios Y, Martínez E, González J, Bastidas G. Perfil lipídico y proteína transportadora de esteres de colesterol (CETP) en mujeres postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal (TRH). Salus 2007; 11: 23-27.
- Chang CJ, Wu CH, Yao WJ, Yang YC, Wu JS, Lu FH. Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1699-1704.
- Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. Circulation 2002; 105:564-569.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001; 103:1813-1818.
- Bo M, Raspo S, Morra F, Isaia G, Cassader M, Fabris F, Poli L. Body fat and C-reactive protein levels in healthy non-obese men. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14:66-72.
- Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol 2008; 79:1544-1551.

I Congreso Conjunto (EMDO) de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes (FENADIABETES), la Asociación Venezolana para el estudio de la Obesidad (AVESO) y el X Congreso Latinoamericano de Obesidad (FLASO) 2011.

#### RESÚMENES DE ARTÍCULOS

#### CIENCIAS BÁSICAS

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(3): 112-131

#### CB01, TALLA ALTA SECUNDARIA A HEMIHIPERPLASIA AISLADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Marcos M. Lima<sup>1</sup>, Mayela Guillén<sup>1</sup>, Lilia Uzcátegui<sup>1</sup>, Gloria Da Silva<sup>2</sup>, Yajaira Briceño<sup>1</sup>, Maracelly Mederico<sup>1</sup>, Victor Gill

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología. <sup>2</sup>Unidad de Genética. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida- Venezuela.

**Objetivo:** El objetivo de este caso clínico es dar a conocer una causa poco frecuente de talla alta.

Caso Clínico: Escolar femenina de 7 años de edad con antecedente patológico de tumor de Wilms diagnosticado a los 11 meses de vida, quien es referida a la Unidad de Endocrinología del IAHULA por presentar desde el nacimiento asimetría del hemicuerpo derecho con respecto al izquierdo. Al examen físico se evidencia un peso de 25,500 Kg (P75-90), talla 137 cm (>P97), circunferencia cefálica 51,5 cm (P25-P50),índice de masa corporal 13,6 Kg/m2 (P25-50), brazada 135 cm. Normocéfalo, con facies asimétricas, raíz y puente nasal anchos, narinas asimétricas (derecha de mayor tamaño), labios gruesos, paladar alto, asimetría de lengua (lado derecho de mayor tamaño), encías hipertróficas. Pabellones auriculares en asa. Cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen con cicatriz lineal en hipocondrio derecho que se extiende hasta epigastrio de 12 cm de longitud, no presenta visceromegalias. Vello púbico y mamas Tanner I, con asimetría de labios mayores. Extremidades asimétricas, con mayor longitud de hemicuerpo derecho, circunferencia del brazo derecho 18,5cm, circunferencia del brazo izquierdo 14

cm, circunferencia del muslo derecho 35 cm, circunferencia del muslo izquierdo 31 cm, longitud de las extremidades inferiores: derecha 74 cm, izquierda 70,5 cm. Escoliosis de columna vertebral con asimetría de omóplatos. Funciones neurológicas sin alteraciones. La hematología completa y química sanguínea no presentaban alteraciones. La radiografía de mano y muñeca izquierda reporta una edad ósea de 8 años. Se solicita eco pélvico que reporta útero de longitud 1,4 cm, antero-posterior 0,8 cm, transversal 1,7 cm, sin alteraciones.

Conclusiones: La hemihiperplasia es el crecimiento asimétrico de una o más regiones del cuerpo, y su incidencia se estima en 1 de cada 86.000 nacidos vivos. Esta entidad clínica es de aparición esporádica y ocurre por alteraciones en 11p15, principalmente por disomía uniparental paterna, o por defectos en la metilación de los genes LIT1 y H19, lo cual puede provocar sobreexpresión del IGF-2 causando además talla alta y mayor predisposición a neoplasias malignas de estirpe embrionario como tumor de Wilms

Palabras clave: hemihiperplasia, hemihipertrofia, tumor de Wilms.

# CB02. ¿SE LOGRA UNA MEJORA ESTATURAL EN ADOLESCENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA (ISS) Y CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GHD) TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO (rhGH) Y UN ANÁLOGO DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS (GnRHa)?

Ana Colmenares<sup>1</sup>, Laura González<sup>2</sup>, Peter Gunczler<sup>2</sup>, Roberto Lanes<sup>2</sup>.

Centro Clínico San Cristóbal, San Cristóbal. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas. Venezuela.

**Objetivo:** Evaluar el efecto del tratamiento con rhGH y GnRHa en la predicción de talla final (PTF) calculada después de 24 meses de tratamiento y en la talla casi final (TCF) en adolescentes con ISS y GHD.

Pacientes y métodos: Se evaluaron 20 adolescentes con ISS y 9 con GHD tratados con rhGH y GnRHa durante 24 meses (EC de 12±1.6 y 11.4±1.1 años, Tanner 2-3). Doce niños con ISS y 10 con GHD en pubertad temprana tratados solo con rhGH por 24 meses sirvieron como controles. La TCF fue definida como la talla correspondiente a una edad ósea de 14 años en niñas y 16 años en varones.

**Resultados:** Pacientes con ISS y GHD tratados con rhGH mejoraron su PTF (p<0.042) y su TCF (p<0.046). El tratamiento combinado en pacientes con ISS y GHD no produjo beneficios adicionales en la PTF (incremento de

7.9±4.9 cm con terapia combinada vs 7.3±6.0 cm con rhGH, en ISS y de 6.1±7.6 cm vs 6.4±6.6 cm respectivamente, en GHD), ni en la TCF. La TCF alcanzada por pacientes tratados con rhGH (ISS -0.1±1.9 SD, GHD -0.2±1.6 SD) o con terapia combinada (ISS -1.6±1.5 SD, GHD -1.4±2.1 SD), fue inferior a la PTF calculada después del tratamiento, en ambos grupos. **Conclusiones:** A pesar de que el tratamiento combinado mejoró la PTF y la TCF de pacientes con ISS y GHD con pubertad temprana, este incremento no fue superior al de pacientes tratados solo con rhGH. La PTF a los 24 meses de tratamiento fue significativamente mayor que la PTF estimada al inicio del tratamiento. Sin embargo, la TCF alcanzada por ambos grupos fue significativamente inferior a la PTF estimada a los 24 meses de terapia.

# CB03. EFECTO DEL ORIGEN PARENTAL DEL CROMOSOMA X SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPLICACIONES ASOCIADAS Y RESPUESTA A DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON RHGH EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER

Francisco Álvarez-Nava<sup>1</sup>, Roberto Lanes<sup>2</sup>, Jose Quintero<sup>1</sup>, Mirta Miras<sup>3</sup>, Hugo Fideleff<sup>4</sup>, Veronica Mericq<sup>5</sup>, Henry Marcano<sup>6</sup>, William Zabala<sup>1</sup>, Marisol Soto<sup>1</sup>, Joalice Villalobos<sup>7</sup>, Peter Gunczler<sup>2</sup>, Nancy Unanue<sup>5</sup>, Miriam Llano<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Médica Genética, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela; <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela; <sup>3</sup>Departmento de Endocrinología y Laboratorio, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba-Argentina; <sup>4</sup>Unidad Endocrinología, Hospital T Álvarez, Buenos Aires-Argentina; <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile, Santiago-Chile; <sup>6</sup>División de Endocrinología, Hospital Domingo Luciani, Caracas-Venezuela; <sup>7</sup>Departmento de Pediatría, Hospital de Especialidades Pediátricas, Maracaibo-Venezuela.

112

**Objetivos.** El síndrome de Turner (ST) se define como la combinación de talla baja, disgenesia gonadal, estigmas característicos y complicaciones asociadas a la pérdida total o parcial del segundo cromosoma sexual. Las características clínicas del ST son variables. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto del origen parental del cromosoma X sobre las características clínicas, complicaciones asociadas y la respuesta durante dos años de tratamiento con rhGH en pacientes con ST y cariotipo no-mosaico 45,X

**Métodos.** Trabajo mixto, multicéntrico, correlacional en seis diferentes hospitales de Latinoamerica donde se estudiaron 93 pacientes con ST y 45,X (18,4±7,8 años) y sus madres. Se determinó el origen parental del cromosoma X a través de STRs por PCR y se correlacionó su origen con las características clínicas incluyendo datos antropométricos, malformaciones congénitas, perfiles bioquímicos y velocidad de crecimiento al comienzo y al final de dos años de tratamiento rhGH.

Resultados. Sesenta y siete (72%) de las pacientes retuvieron

el cromosoma X materno (Xm). Se observó una correlación significativa entre la talla materna y la talla de las pacientes (p≤0,05) en sujetos 45,Xm. No hubo correlación entre la talla paterna y talla de las pacientes en las distintas etapas del desarrollo. No se observaron diferencias entre los grupos (45,Xm vs 45,Xp) con respecto a características dismórficas y malformaciones internas o incremento del SDS-talla después de rhGH. Se observaron mayores niveles séricos de triglicéridos, colesterol total y LDL en pacientes >20 años que retuvieron el Xm

Conclusiones. Aunque no hemos encontrado ningún efecto del origen parental del cromosoma X sobre las características clínicas en pacientes con ST, es posible, sin embargo, que el origen parental del cromosoma X materno influya en el crecimiento lineal y el metabolismo lipídico en pacientes con ST

**Palabras clave.** Sindrome de Turner, Origen Parental, Impronta Genómica, Tratamiento con de Hormona de Crecimiento.

# CB04. REVISION DE PACIENTES CON SINDROME DE TURNER EVALUADOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL J.M. DE LOS RIOS DESDE ENERO 2005 HASTA SEPTIEMBRE 2010.

Ana M. García P. Luz M. Rondón F Mónica D. Navarro A., María E. Velásquez B, Marvelys Perez, Angela Farias. Servicio de Endocrinología. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos". Caracas, Venezuela.

**Objetivo:** EL Síndrome de Turner (ST) puede definirse como la combinación de rasgos fenotípicos con ausencia total o parcial de un cromosoma X, con o sin mosaicismo celular. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas de las pacientes con ST evaluadas en el servicio de Endocrinología entre Enero 2005 a Septiembre 2010.

**Métodos.** Se realizó estudio retrospectivo, transversal, descriptivo obteniendo información de las historias clínicas. Las variables evaluadas: motivo de referencia, edad de consulta, cariotipo, signos clínicos presentes y patologías asociadas. **Resultados**. Se evaluaron 69 pacientes. La edad promedio de la primera evaluación endocrinológica: 11,92 ± 2,23 años. Talla baja fue motivo de referencia en 48.78%. El 69.57% tenían

cariotipo 45 XO. En las pacientes con monosomía prevalecieron las patologías cardiacas (30,3%). En 50% de los mosaicos encontramos patologías tiroideas. La talla baja fue el signo clínico predominante en todas las pacientes; encontrándose en 81,25% de las pacientes 45XO y en 90,44% de los mosaicos. Conclusiones. El 69,5% de la muestra correspondió al cariotipo 45XO. La talla baja es el signo clínico predominante en todas las pacientes. Las enfermedades cardiovasculares se asociaron con mayor frecuencia a monosomías y las patologías tiroideas a los mosaicos.

Palabras clave: Síndrome de Turner, Mosaicismo, Talla baja, Monosomía

#### **DIABETES MELLITUS**

# DMO1. CARDIOMIOPATIA ASOCIADA A LIPODISTROFIA y DIABETES MELLITUS. PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

Alba Salas P<sup>1</sup>, Maria A Vergel<sup>2</sup>, Arianne Perez<sup>3</sup>, Franklin Molina<sup>4</sup>, Elsy Velázquez-Maldonado<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Universidad de los Andes. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. <sup>2</sup>Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Unidad de Endocrinología. <sup>3</sup>Universidad de Los Andes. Facultad de Odontología. <sup>4</sup>Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. Mérida-Venezuela.

Zinoo moogan emerina ae zoo zinoo aa ee zoo zinoo zino

**Objetivo:** presentación de un caso clínico de lipodistrofia asociada con cardiomiopatía y diabetes mellitus tipo 2.

Caso Clínico: paciente femenino de 48 años, consulto a la edad de 27 años por aumento de volumen de manos y pies, diaforesis, cefalea y engrosamiento de la piel de 5 años de evolución. Menarca a los 13 años, oligo-hipermenorrea. Examen físico: IMC: 25Kg/m2, hábito corporal androide con predominio escapular, hipertrofia muscular en extremidades, trayectos venosos prominentes; acantosis nigricans importante en cuello, axilas y superficies articulares. Semiología cardiovascular y abdominal normal. Diagnostico de ingreso: Síndrome acromegaloide en estudio. Laboratorio indicó intolerancia a la glucosa y posteriormente DM2; hipertrigliceridemía con HDL-C baja. Transaminasas normales. Hormona de crecimiento basal y durante la carga de glucosa oral: respuesta suprimida. Bajo tratamiento con pioglitazona la glucemia fue normal con valores de insulina máximos >300uUI/mL. Prolactina y hormonas

tiroideas normales. Testosterona total elevada. Ha recibido tratamiento con metformina, pioglitazona y glibenclamida/ metformina. Para el año 2011 la paciente sigue controles médicos por DM2 y al examen físico persisten rasgos acromegaloides, acantosis nigricans, lipoatrofia central y periférica con abdomen globuloso y hepatomegalia. Poco desarrollo mamario; no hirsutismo; presión arterial normal, RsCsRs con SS en foco aórtico. Ultrasonido abdominal: hepatomegalia, esteatosis. ECG y EcoCardiografía: hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia aortica.

Conclusiones: el presente caso muestra las características clínicas y bioquímicas sugestivas de un síndrome de lipodistrofia adquirida con resistencia insulínica, DM2, dislipidemia, lipoatrofia generalizada, hepatomegalia y cardiomiopatía no descompensada.

#### DMO2. ACTIVADORES DE PLASMINOGENO EN DIABETICOS CON DAÑO RENAL

Baiza-Gutman L<sup>1</sup>, Martínez-Hernández G<sup>1</sup>, Gutiérrez-Rodríguez M<sup>2</sup>, Cruz M2, Díaz-Flores M<sup>2</sup>

Unidad de Morfofisiología de la FES-Iztacala, UNAM<sup>1</sup>, Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. CMN Siglo XXI<sup>2</sup> IMSS. México

**Objetivo** Determinar los cambios en el contenido plasmático de activadores de plasminógeno en pacientes con diferentes grados de nefropatía diabética y establecer si hay diferencias dependientes del género.

**Métodos** Pacientes diabéticos con edades de 62 a 69 años tanto hombres como mujeres, sin daño renal o con nefropatía grados 1, 2, 3 y 5 fueron seleccionados. Se obtuvo el plasma sanguíneo, se le determinó la concentración de proteínas y se procedió a realizar zimografía en geles de poliacrilamida copolimerizados con caseína y plasminógeno, posteriormente se realizó el análisis densitométrico de las bandas con actividad caseínolítica dependiente del plasminógeno.

**Resultados** Los dos activadores de plasminógeno, uPA y tPA se presentaron en el plasma de hombres y mujeres, en los hombres la concentración del tPA plasmático fue similar en pacientes sin

y con nefropatía, no así para el uPA; ya que se observó una disminución significativa en su concentración plasmática en los pacientes con nefropatía grado 5. En las mujeres con nefropatía grado 5 se observa un incremento tanto para uPA como para tPA. En los pacientes sin nefropatía, la concentración plasmática de uPA y tPA fue mayor en los hombres que en las mujeres.

Conclusiones Se encontraron diferencias relacionadas con el género en el contenido de activadores de plasminógeno en el plasma y en los cambios del mismo asociados con la nefropatía diabética. Las alteraciones en la concentración plasmática de activadores del plasminógeno puede deberse a la presencia de un estado inflamatorio en las etapas más avanzadas de nefropatía.

Palabra clave Diabetes, nefropatía, activadores de plasminógeno, zimografías.

#### DMO3. DETECCION DE MMP-2 Y MMP-9 EN DIABETICOS CON DAÑO RENAL

Martinez-Hernández  $G^1$ , Gutiérrez-Rodríguez  $M^2$ , Díaz-Flores  $M^2$ , Cruz  $M^2$ , Baiza-Gutman  $L^1$ .

<sup>1</sup>Unidad de Morfofisiología de la FES-Iztacala, UNAM, <sup>2</sup>Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. CMN Siglo XXI IMSS. México

**Objetivo** Determinar los cambios de MMP-2 y MMP-9 en el plasma de pacientes con diferentes grados de nefropatía diabética y analizar si estos son dependientes del género.

Métodos Pacientes diabéticos con edades de 62 a 69 años tanto hombres como mujeres, sin daño renal o con nefropatía grado 1, 2, 3 y 5 fueron seleccionados, se obtuvo el plasma, se determinó la concentración de proteínas y se procedió a realizar zimografía en geles de poliacrilamida copolimerizados con gelatina para determinar la presencia de enzimas con actividad gelatinolitica, evaluándolas posteriormente por análisis densitométrico.

**Resultados** La concentración de la MMP-9 en los hombres fue similar en el grupo sin daño renal o nefropatía grado 1 y aumenta significativamente en pacientes con nefropatía grado 3 y 5, en esta última se presenta en alta proporción la forma

activa de la enzima. La concentración plasmática de MMP-2 fue similar independientemente del grado de nefropatía. En las mujeres sin nefropatía la concentración plasmática de MMP-9 fue menor que en los hombres, su concentración no cambia con la nefropatía grado 1 y aumenta significativamente con la nefropatía grado 5, mientras que para la MMP-2 se observa un ligero incremento asociado a la nefropatía grado 5.

Conclusiones Se ha sugerido que la expresión de MMPs y su activación contribuyen al daño renal en la ND. La sobreexpresión de las proteasas o la presencia de un estado inflamatorio pueden resultar en el aumento en los niveles y actividad de estas proteasas en las etapas más avanzadas de nefropatía.

Palabras clave: Proteasas, Nefropatía diabética, matriz extracelular, metaloproteinasas de matriz

# DMO4. ALTERACIONES DE LOS PARÁMETROS GLUCÉMICOS EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO SIN DIAGNÓSTICO PREVIO DE DIABETES.

Urdaneta- Carruyo Geritza<sup>1,3</sup>, Suarez- Acosta Luis<sup>2</sup>, Sindas Maribel<sup>1,3</sup>, Suarez- Urdaneta Luis<sup>3</sup>.

Instituto Zuliano de Diabetes, Hospital general del Sur. Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup> Servicio de cardiología, Hospital general de Sur. Maracaibo, Venezuela. <sup>3</sup> Universidad del Zulia. Venezuela.

Objetivos: La hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular La disregulación de la glucosa es común en pacientes agudamente enfermos, manifestándose por cifras elevadas de glucemia. El propósito del estudio fue determinar la presencia de alteraciones de los parámetros glucémicos en pacientes sin diabetes conocida con diagnóstico de síndrome coronario agudo.

**Métodos:** Se estudiaron 63 pacientes, se determinó la glucemia de ingreso, troponina, promedio de glucemia intrahospitalaria, perfil lipidico, insulinemia, HOMA IR, A1c, PTGO y coronariografía.

**Resultados:** 33 (52.38%) presentaron angina y 30 (47.61%) infarto. El promedio de la glicemia de ingreso fue 121.09±34.48 mg/dl y el promedio de las glicemias durante la hospitalización fue 107.13±23.79 mg/dl. 45%(n= 29) presentaron alteraciones glucémicas, 34.9%(n=22) resultaron intolerantes, y 11.1%(n=7) resultaron diabéticos. La glucemia al ingreso fue mayor en intolerantes (122.27±28.12mg/dl) y diabéticos (162.57± 64.74 mg/dl) Vs normales (111.79±22.6 mg/dl), (p< 0.001). La diabetes se diagnosticó en 28%(n=2) por glucemia en ayuno y 71%(n= 5) según PTGO. En el

grupo intolerante 50% (n=11) pacientes fueron diagnosticados por glucemia en ayunas y 50%(n=11) según la PTGO. El promedio de glicemia durante la hospitalización fue más alto en intolerantes (110.27±13.93mg/dl) y diabéticos (146.77±48.59 mg/dl) Vs los normales (96,959±8.03mg/dl), (p<0.001). El promedio de insulinemia en ayunas fue más alto en los diabéticos (56.10 ±77.85μU/ml), seguido por el grupo normal (14.54 $\pm$ 9.39 $\mu$ U/ml), Vs intolerantes (13.38 $\pm$ 5.72 $\mu$ U/ ml), (p<0.001).El HOMA-IR fue más alto en diabéticos  $(5.20\pm3.21\mu\text{U/ml})$ , e intolerantes  $(3.51\pm1.36)$ , Vs los normales (3.16±1.96), p<0.04). La A1c fue mayor en diabéticos  $(6.2\%\pm0.76)$ , seguido por los intolerantes  $(5.6\%\pm0.52)$  Vs los normales (5.34%±0.42), p<0.01. El número de arterias coronarias obstruidas fue mayor en los diabéticos (1.79±0.95) e intolerantes (1.45±0.90) que en los normales (1.14±0.70), (p<0.05).

**Conclusiones:** Las alteraciones glucémicas son frecuentes en sujetos con síndrome coronario agudo.

Palabras claves: Síndrome coronario agudo, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, resistencia a la insulina.

#### DMO5, NUEVA HERRAMIENTA EN EL MONITOREO CAPILAR BASADO EN NANOTECNOLOGIA

Suniaga María <sup>1</sup>, Sánchez Jesús<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Endocrinológica CIMA. Puerto Ordaz, Venezuela. <sup>2</sup>Universidad Experimental de Guayana. Puerto Ordaz, Venezuela.

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades metabólicas que demanda cuidados específicos y controles sucesivos. En los últimos años se le ha otorgado mayor importancia al monitoreo, ejecutado por el paciente, sin presencia del especialista, siendo necesaria la supervisión constante por el médico tratante y básico para los cambios sucesivos en el tratamiento de la enfermedad. Si bien la Hb A1C es el método del buen control más importante, el monitoreo capilar del paciente constituye una herramienta útil en el día a día y es un método mediante el cual el paciente no requiere del traslado a un centro o laboratorio alejado de su residencia, para conocer la realidad actual de su control metabólico, sin embargo este control diario causa cierto malestar físico y mental, por lo cual se ha tratado de buscar otros métodos a fin de eliminar el "pinchazo". pero las soluciones ofrecidas, no son muy confiables. Es por lo cual surgió la presente propuesta, de la creación de bandas reactivas especiales basadas en nanotecnología y compuestos por capilares que imitan la probóscide del mosquito hembra, capaces de sustraer sangre sin necesidad de lancetas u otro dispositivo punzante, y que la misma cinta sea colocada en el glucómetro v ser leída directamente. Para que esta propuesta fuese llevada a la realidad se realizó una amplia investigación de los nanotubos de carbono y la semejanza con la picadura de un insecto, que sirvió de inspiración en el proyecto, igualmente con el primer diseño se comparó la sensibilidad capilar de los dispositivos actuales con este nuevo método en 20 pacientes, usando una escala del dolor enumerada del 1 al 10 desde menor a mayor respuesta dolorosa, resultando igual capacidad analítica con menor dolor y menor costo, lo cual ofrece una alternativa sencilla, económica y segura en el monitoreo

Hasta la actualidad los dispositivos tradicionales se basan en

su mayoría en una reacción química de Glucosa mas Enzima (Glucosa-oxidasa) en los que uno de los productos finales (Peróxido de Hidrógeno) es medido, y así se obtiene la glicemia indirectamente, la nanotecnología ha sido investigada por Michael Srano quien se basa en el uso de nanotubos de carbono envueltos en un polímero que forma una nanopartícula que es sensible a la concentración de Glucosa, midiendo así la fluorescencia de los nanotubos de Carbono, que se relacionan directamente con la Glucosa.

**Objetivos.** "Mejorar la experiencia de la extracción de muestras de sangre para los análisis de glicemia por medio de glucómetros en personas diabéticas". Cambiar los materiales de elaboración de las bandas reactivas para obtener un mejor rendimiento y confiabilidad. Crear bandas reactivas que sean capaces de tomar muestras de sangre directamente de las personas de forma indolora y sin necesidad de usar lancetas. Eliminar los riesgos biológicos.

**Métodos.** Conversión de la concentración de glucosa en una señal de corriente, lo cual es posible usando los nanotubos de carbono y Cintas reactivas especiales LCJS. Grados C150 y C150HP.

**Resultados.** Se utilizó las cintas reactivas en 20 pacientes y mediante una escala del dolor enumerada del 1 al 10 desde menor a mayor respuesta dolorosa, resultó igual capacidad analítica con menor dolor y menor costo.

Conclusiones. Las tiras reactivas especiales basadas en nanotecnología mejoran a la calidad de vida de las personas que padecen diabetes, ya que eliminaran el dolor de tomarse las muestras de sangre, Los pacientes podrán apegarse mas al control de su glicemia.

**Palabras clave.** Nanotubos, monitoreo capilar, bandas reactivas, cintas LCJS, nanotecología, C150 y C150HP.

# DMO6. DIABETES MELLITUS Y SINDROME METABOLICO EN ETNIA KARIÑA POST- CAMBIO DE ESTILO DE VIDA

Suniaga María<sup>1</sup>, Daza Miguel<sup>2</sup>; Valero Henry<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad Endocrinológica CIMA. Puerto Ordaz, Venezuela. <sup>2</sup>Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela. <sup>3</sup>ROTARY Cachamay, Puerto Ordaz, Venezuela.

Se estudió una comunidad indígena localizada en las adyacencias de la población de Tumeremo, en el Estado Bolívar, a quienes se les cambió, su estilo de vida, el cual, anteriormente estaba basado en ingesta propia de su etnia, como el consumo de pescado y vegetales, que ellos mismos cultivaban, constituyendo esta actividad, una práctica opuesta al sedentarismo que actualmente. Se observa la falta de la necesidad de movilizarse para la búsqueda de alimentos, por la facilidad de habérseles garantizado, el consumo de alimentos farináceos, que les son donados, por autoridades gubernamentales y religiosas de la región, ha traído como consecuencia el desarrollo de Síndrome Metabólico y Diabetes en esta Población. A un importante porcentaje (8% del Universo) se le pesó, se midió la cintura y se realizó despistaje de Diabetes, mediante el uso de Glicemia capilar, a otro grupo se les determinó Glicemia en ayunas y post prandial, así como Insulina en ayunas y post prandial, observándose aumento de Glicemia superior a 200, diagnósticos compatibles con Diabetes Mellitus tipo 2 y Síndrome Metabólico, totalizando un porcentaje superior al 3% de la población estudiada actualmente se ha programado y cumplido:

- Educación Diabetológica: Una vez al mes.
- 2 Control de Glicemia capilar post prandial mensual.
- 3 Apoyo logístico de actividades deportivas.
- 4 Aporte de Medicamentos y despistaje mensual.

**Objetivos.** Estudiar las condiciones físicas y metabólicas sometidas al CEV. Permitir el desarrollo del la DM, en la población restante. Educación diabetológica para los pacientes y familiares.

**Métodos.** Estudiar una población indígena sometida a CVE. Encuesta hábitos alimenticios y actividad física, determinación de Glicemia capilar, insulina. Medidas antropométricas.

Resultados. Se estudiaron 120 personas, con resultados de: 45 personas portadoras de DM (37,5%), 60 personas con sobrepeso (50%) y el resto sanas (12,5%).

**Conclusiones.** Todo cambio de estilo de vida trae como consecuencia trastornos metabólicos en cualquier población que pueden ser irreversibles si no se previenen.

Palabras clave. Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico en Kariña, Cambio estilo de vida.

# DMO7. CARACTERIZACION CLINICO EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES DE LA CONSULTA ESPECIALIZADA DE PIE DIABETICO, DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA HOSPITAL MILITAR DR.CARLOS ARVELO, CARACAS VENEZUELA.

Mena María, Andrades Xiomira, Brito Sara, Contreras Beatriz, Ramírez Maricela, Ovalles Maria, V era Liliana, Gil Marlen.
Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar Dr." Carlos Arvelo ". Caracas, Venezuela.

Objetivo: Determinar las Características Clínico Epidemiológicas de los pacientes que acudieron a la Consulta Especializada de Pie Diabético, Departamento de Endocrinología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Caracas. Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo en donde se revisaron 150 historias de la consulta de pie diabético, se aplicó un instrumento tipo encuesta en el cual se recolectaron los siguientes datos: género, edad, grado de instrucción, tipo de diabetes, complicaciones, valor de HbA1c, tratamiento, enfermedades asociadas, tiempo de enfermedad, monitoreo de glicemia mediante uso de glucómetro.

**Resultados:** Se encontraron 150 historias correspondiendo (55%) al sexo masculino. El (58%) de los casos tuvo un tiempo de enfermedad mayor de 10 años, La enfermedad concomitante

mas común fue Hipertensión Arterial (48%)la complicación mas frecuente fue la neuropatía periférica en (30%)seguida de nefropatía diabética (22%) y la retinopatía diabética (13%)el valor de HbA1c promedio fue (8,5%) el (28%) de los pacientes presenta dislipidemia asociada, solo el (37%) presento autocontrol y monitoreo con glucómetro, el (23%) de los pacientes amerito amputación de algún miembro y presentaban un tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 5 años.

Conclusiones: El pie diabético y la neuropatía periférica representan las principales complicaciones macro y microvasculares de la diabetes es sabido que asociado a otras enfermedades y mal control metabólico aumentan el riesgo de morbimortalidad.

Palabras Claves: Diabetes, complicaciones, Hipertensión.

### DMO8. EVALUACIÓN DEL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE DIABETES Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PIE DIABÉTICO.

Brito Sara, Mena María Gabriela, Vera Liliana, Andrades Xiomira, Contreras Beatriz, Gil Marlen, Ramírez Maricela, Ovalles María A., Díaz Laura, Bolívar Yulimar, Carvajal Andrea, Vargas Jean.

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

**Objetivos:** La Diabetes Mellitus tiene un alto índice de complicaciones crónicas, entre éstas, el Pie Diabético. Es importante que los pacientes conozcan los factores de riesgo para desarrollar las lesiones. El objetivo de éste trabajo es evaluar el nivel de conocimiento de pacientes sobre la Diabetes Mellitus y los factores de riesgo para desarrollar pie diabético.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, aplicando un instrumento, tipo encuesta, en enero de 2011, donde se evaluó el conocimiento en los siguientes tópicos: generalidades sobre Diabetes Mellitus, autocontrol de la enfermedad y factores de riesgo para el desarrollo de pie diabético. Se dio valor a cada respuesta y se determinó cuantitativamente el nivel de conocimiento.

**Resultados:** Sé entrevistaron 95 pacientes diabéticos entre 18 y 83 años de edad, que acuden a las distintas consultas del servicio de endocrinología de éste Hospital; 44 (46%) pacientes masculinos y 51 (64%) femeninos, 90 (90,73%) con

Diabetes Mellitus tipo 2 y 5 (5,26%) con tipo 1. Con respecto a lo evaluado, se evidenció que el 85,30% de los pacientes respondieron correctamente a las preguntas relacionadas con conocimiento general sobre la Diabetes Mellitus, el 85,75% respondió adecuadamente a las preguntas que evaluaban el autocontrol de la enfermedad y en cuanto al conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de pie diabético, el 83,06% respondió correctamente a las preguntas.

Conclusiones: El conocimiento de los pacientes sobre los factores de riesgo para desarrollar pie diabético es menor que el conocimiento sobre la Diabetes en general. Las preguntas en las que se encontró mayor desconocimiento, fueron las relacionadas específicamente con el cuidado de los pies. No hubo diferencias entre los pacientes de las diferentes consultas. Se deben desarrollar programas educativos sobre la prevención del pie diabético.

Palabras Clave: Pie diabético, conocimiento sobre pie diabético, Diabetes Mellitus

#### **EDUCACIÓN**

### E01. CURSO TEÓRICO-PRÁCTICO PARA ENFERMERÍA: INSULINAS DE LA ORDEN MÉDICA A LA CABECERA DEL PACIENTE.

María Alejandra Aponte Farías, Yaraima Franco, Carmen Rodríguez, María Luisa Francis. Clínica Santa Sofia. Caracas. Venezuela.

El personal de enfermería tiene la responsabilidad de implementar el tratamiento prescrito por los médicos tratantes. Estos pueden tener dificultades en su ejecución si no comprenden la técnica ni los objetivos de la intervención. Con la finalidad de optimizar la atención del paciente hospitalizado, se diseñó un curso teórico-práctico dirigido al cuerpo de enfermería de la Clínica Santa Sofia.

**Objetivo General:** Promover la formación diabetológica para impulsar la toma de decisiones y resolución de problemas comunes en el paciente diabético hospitalizado.

Objetivos Específicos: Informar cuánto tiempo debe transcurrir

entre la inyección y la comida. Determinar la frecuencia del monitoreo capilar e importancia de su registro en la historia. Fomentar la comunicación médico- enfermería- paciente-familiar. Reforzar la necesidad de individualizar los esquemas terapéuticos.

**Método y contenido:** Se dividió el grupo en 2 tandas (Matutina y vespertina). Se dictaron 4 charlas de 30 minutos sobre: 1.- Diabetes: Conceptos básicos. Fisiopatología y objetivos del tratamiento. 2.- Insulinas: Historia, tipos y mecanismo de acción. 3.- Tipos de inyectadoras y "flexpen". 4.- Importancia del monitoreo capilar. 5.- El éxito del trabajo en equipo.

Se estructuraron estaciones prácticas para capacitar en: Uso de glucómetros, inyectadoras de insulina, uso de nuevos dispositivos, sitios de inyección. Se contó con el financiamiento tanto de la Clínica como de la industria farmacéutica.

Resultados: Los enfermeros participaron activamente aclarando sus dudas y contando sus experiencias.

Conclusiones: Ningún miembro del equipo de salud debe trabajar de forma aislada. La destreza y educación de enfermería guarda estrecha relación con el nivel de satisfacción del paciente y el desenlace de su hospitalización. Se decidió programar el curso anualmente.

Palabras clave: Diabetes, Insulinas, Curso, Hospitalizados, Clínica Santa Sofía.

#### E02. UNIDAD DIAGNÓSTICA E INTERVENCIONISTA DE LA PARATIROIDES Y TIROIDES- UDIPATI.

María Alejandra Aponte Farías, Franklin Ablan, Muriel Delgado, Karla Rivas, Irene Stulin, Marilin Cordero, Isis Campos, Iralí Salazar.

Servicio de Endocrinología. Hospital Vargas. Caracas. Venezuela.

El Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas fundó en 1985 la Clínica de Tiroides, programa docente que semanalmente reunía a los Servicios de Cirugía, Anatomía Patológica, Radiología e invitados de Medicina Nuclear para la discusión de casos de interés. Más de 20 años de experiencia y la frecuencia de las enfermedades tiroideas, motivaron al desarrollo del curso de ampliación: Especialista en Tiroidología.

Objetivo Principal: Estructurar una Unidad dirigida a la atención hospitalaria de pacientes con patología de la tiroides y paratiroides.

**Objetivos Específicos:** Incorporar el ultrasonido del cuello en la práctica endocrinológica. Difundir el conocimiento sobre las enfermedades de tiroides y paratiroides entre los pacientes y público general, por medio de la elaboración de boletines trimestrales, charlas y carteleras. Entrenar a los residentes del postgrado de endocrinología y del curso de ampliación de tiroidología en los aspectos clínicos de la patología tiroidea y paratiroidea, incluyendo la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos intervencionistas (Punción

aspiración de nódulos tiroideos y/o adenopatías, esclerosis de nódulos quísticos, entre otros). Actualizar el registro de pacientes con cáncer de tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas.

**Método:** Las fases del proyecto fueron: Planteamiento y diseño, Financiamiento, Espacio funcional, Adquisición del equipo de ultrasonido y mobiliario, Implementación y Controles de calidad

**Resultados:** UDIPATI está en funcionamiento desde enero de 2011. Se realizan en promedio 10 ecos de tiroides semanales, 25 punciones mensuales. Cuenta con 2 boletines informativos en circulación y está en proceso el registro de los pacientes con cáncer de tiroides.

**Conclusiones:** UDIPATI ha permitido el diagnóstico más rápido y preciso tras la incorporación del equipo de ultrasonido. Los datos recogidos darán base para investigaciones a futuro. Es portal de educación para la comunidad.

Palabras clave: Tiroides, Paratiroides, Educación, UDIPATI, Hospital Vargas.

### E03. PROGRAMA MOTIVACIONAL: "PACIENTE ESTRELLA", COMO ESTRATEGIA DE CONTROL EN DIABÉTICOS.

María Alejandra Aponte Farías<sup>1</sup>, Iralí Salazar<sup>2</sup>, Elizabeth Muñoz<sup>3</sup>, José Labrador<sup>3</sup>, Yusmay Huérfano<sup>4</sup>,

<sup>1</sup> Internista-Endocrinólogo. <sup>2</sup> Lic. Enfermería. <sup>3</sup> TSU Enfermería. <sup>4</sup> TSU Laboratorio. Servicio de Endocrinología. Hospital de Vargas. Caracas. Venezuela.

Es indiscutible la importancia de la educación en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus, así como del trabajo multidisciplinario en equipo. Lograr cambios permanentes en comportamientos ya establecidos, no es una meta a corto plazo, pero la incorporación de estrategias que entrenen y motiven a los pacientes podrían facilitar su consecución. Aquellos que están haciendo las cosas bien, deben recibir un refuerzo positivo.

Objetivos: Desarrollar un programa que premie al paciente diabético por su buen control metabólico. Promover la participación activa del paciente diabético en su control satisfactorio. Enseñar aspectos fundamentales para la resolución de problemas cotidianos. Incorporar al personal de Enfermería a la educación y motivación del paciente con diabetes. Difundir la importancia del conocimiento y automonitoreo de la enfermedad en la prevención de sus complicaciones. Estrechar el compromiso entre el equipo de salud y los pacientes. Propiciar el intercambio de experiencias entre los pacientes.

**Metodos:** La estrategia didáctica se basa en "actividades de grupo". Las técnicas usadas son: Conferencias, conversaciones,

prácticas, sociodrama, dinámica de grupos, entre otros. Los materiales son impresos y audiovisuales. Se convoca a los pacientes diabéticos y sus familiares los primeros martes de cada mes. Los premios son financiados por el Sistema de Salud Público Nacional y por la industria farmacéutica, consisten en: Glucómetros, cintas reactivas, insulinas, inyectadoras, agujas para bolígrafos, recetarios, etc. Quienes obtengan valores de HbA1C entre 6 y 7% son publicados en una cartelera del Servicio de Endocrino y se les entrega un certificado de PACIENTE ESTRELLA.

**Resultados:** La lista de "pacientes estrellas" crece progresivamente. No contamos con registros previos para hacer comparaciones. El personal de enfermería está identificado con el proyecto y vela por su cumplimiento.

Conclusiones: El grado de satisfacción del paciente se ve reflejado en su continua asistencia, aunque debemos introducir evaluaciones objetivas del programa.

Palabras clave: Diabetes, Éducación, Paciente estrella, Hospital Vargas. Enfermería.

### EPIDEMIOLOGIA. SALUD PÚBLICA

### ESP01. PROYECTO NACIONAL DE ACROMEGALIA: "NO ESTÁS SOLO...TE ACOMPAÑAMOS A LO GRANDE".

María Alejandra Aponte Farías<sup>1</sup>, Irene Stulin1, Orleans Adrian<sup>2</sup>, Franklin Ablan<sup>2</sup>, Isis Campos<sup>3</sup>, Karla Rivas<sup>1</sup>, Marilin Cordero<sup>1</sup>.

Adjunto Servicio de Endocrinología. Hospital Vargas. Caracas. Venezuela.
Adjunto Honorario Servicio de Endocrinología. Hospital Vargas.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Laboratorio del Servicio de Endocrinología. Hospital de Vargas. Caracas- Venezuela.

La Acromegalia es poco frecuente con una prevalencia entre 40 y 60 casos por cada millón de habitantes. Generalmente es subdiagnosticada, ya que la expresión clínica inicial es inespecífica y gradual. Se caracteriza por la producción excesiva de hormona de crecimiento (GH), ocasionada en el 95% de los casos por un tumor hipofisario. Diversos estudios han demostrado que varias de las consecuencias relacionadas al crecimiento de los tejidos blandos pueden revertirse, e incluso aquellos pacientes que logran remisión igualan la tasa de mortalidad con la de la población general. Según la proyección de habitantes de Venezuela para el 2010, se estiman 1300 casos.

Objetivo Principal: Desarrollar un programa que permita la atención integral de los pacientes con Acromegalia en todo el territorio nacional, promocionando la campaña: No estás solo...Te acompañamos a lo grande.

Objetivos Específicos: Estructurar la ACRO-RED VENEZUELA. Actualizar el registro de pacientes. Establecer el Consenso Venezolano de Acromegalia. Estandarizar los métodos diagnósticos. Difundir el conocimiento de la entidad

entre los profesionales de la salud, público general, pacientes y familiares. Brindar atención en núcleos poblacionales estratégicos, evitando el traslado mensual de los afectados a la Capital, reduciendo así los costos al paciente y al Estado. Vigilar los efectos adversos del tratamiento.

Método: El diseño del proyecto contempla: UNIDADES DE PESQUISA (Núcleos Maracaibo, Mérida, Barquisimeto, Valencia, San Fernando de Apure, Ciudad Bolívar y Maturín), CENTRO DE PROCESAMIENTO DE MUESTRAS (Laboratorio Servicio de Endocrinología Hospital Vargas), MÉDICOS ASESORES (Distribuidos por todo el país) y ACRO-RED VENEZUELA (Representantes de las Unidades de Pesquisa, de los Servicios de postgrado de Endocrinología y Neurocirugía, de los Residentes de post-grado, de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y metabolismo y de los laboratorios con líneas de tratamiento). Esta propuesta pretende lograr el diagnóstico temprano y el control de la patología basándose en la educación y el trabajo en equipo.

Palabras clave: Acromegalia, ACRO-RED, Educación, Hormona de Crecimiento, IGF-1.

### ESPO2. PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO EN EL MUNICIPIO LIBERTADOR DEL EDO MÉRIDA

Leoniana Bustillos R<sup>1</sup>, Lilia Uzcategui<sup>1</sup>, Lenin Valeri<sup>1</sup>, Karen Escalante<sup>1</sup>, Euderruh Uzcategui<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Endocrinología. <sup>2</sup> Unidad de Psiquiatría. Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico (HSC) en los pacientes con y sin Síndrome Metabólico (SM) en la población general del área metropolitana, Municipio Libertador del Estado Mérida según los criterios del ATP-III e IDF.

**Métodos:** Se evaluaron 305 sujetos mayores de 18 años, de ambos géneros, a los cuales se les aplicaron criterios de ATPIII e IDF para SM, se realizaron determinaciones de lípidos, glicemia basal, hormonas tiroideas, AntiTPO y PCRus, así mismo se registraron medidas antropométricas y TA. **Resultados:** La prevalencia encontrada con la definición de ATP-III fue de 26,6% y de 41,0% aplicando la definición de la IDF. El grupo de 50 y 59 años presentó la mayor prevalencia de SM de acuerdo a los criterios del ATP-III y de IDF en un 35,80% y 32,80% respectivamente. La frecuencia

de HSC en la población con SM según los criterios del IDF fue de 3,2% y por ATPIII 1,2%, la frecuencia de HSC fue más elevada en sujetos mayores de 40 años. No hubo significancia estadística al correlacionar perfil lipídico, PCRus, AntiTPO con los niveles de hormonas tiroideas.

Conclusiones: La prevalencia de SM fue más elevada por ambos criterios en el sujetos de la cuarta década de la vida, prevaleciendo en género femenino. La presencia de HSC en los sujetos evaluados con y sin SM no fue significativa, sin embargo en ambas entidades el comportamiento fue lineal asociado a la edad lo cual fue significativo (p< 0.05). Se requiere de estudios poblacionales para evaluar la relación de SM e HSC.

Palabras Claves: Síndrome metabólico, Hipotiroidismo subclínico.

#### **GONADAS Y REPRODUCCION**

# GR1. INMUNOMARCAJE DE INHIBINA B Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN TESTÍCULOS NORMALES Y CRIPTORQUÍDICOS PRE-PUBERALES Y POST-PUBERALES.

Gómez-Pérez  $R^1$ , González-Peramato  $M^2$ , Osuna JA1, Tortolero  $I^1$ , Regadera  $J^3$ , Baldonedo  $R^4$ , Nistal  $M^2$ .

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Los Andes, IAHULA, Unidad de Endocrinología, Mérida. Venezuela. <sup>2</sup>Departamento de anatomía patológica, Hospital La Paz. Madrid, España. 3Departamento de Morfológicas. UAM. Madrid, España. 4Centro clínico Maestranza, Madrid. España.

**Objetivos.** La determinación de Inhibina B y del Receptor de Andrógenos (RA) se ha vinculado con la función testicular en hombres normales. El objetivo de este trabajo es correlacionar inmunohistoquímica entre la expresión de Inhibina B y del RA en las células de Sertoli y en las células de Leydig del testículo criptorquídico.

**Métodos.** La expresión de Inhibina B y de RA se ha evaluado mediante el método de estreptavidina-biotina-peroxidasa usando un anticuerpo anti-Inhibina B (Dako) y anti-RA (Dako). La cuantificación de estas moléculas se realizó mediante la digitalización de las imágenes microscópicas y su valoración microdensitométrica con un programa Leica. Resultados. En relación con los estadíos de la

espermatogénesis, se ha encontrado una baja inmunotinción de Inhibina B y del RA en el compartimiento adluminal de las células de Sertoli que se dispone en íntima vecindad de asociaciones del epitelio seminífero en las que están presentes espermátidas inmaduras con respecto a las asociaciones con espermátidas maduras (p<0.001). En las áreas de tubos con hipoespermatogénesis focal, se ha observado una disminución significativa de la expresión de Inhibina B y del RA de las células de Sertoli. En los pacientes con criptorquidia orquiectomizados después de la pubertad presentaban expresión de Inhibina B y de RA, aunque cuantitativamente menos intensas que en el testículo normal (p<0.001); mientras que en los tubos de tipo infantil,

con profundas lesiones disgenéticas de las células de Sertoli, el inmunomarcaje de Inhibina B y de RA era muy débil o estaba ausente.

Conclusiones. En la criptorquidia, la disminución de la expresión de Inhibina B y del RA de las células de Sertoli

y de Leydig se relaciona con hipoespermatogénesis, atrofia tubular y lesiones disgenéticas de los tubos seminíferos frecuentemente observadas en estos pacientes.

Palabras claves: Criptorquidia, Inhibina B, Receptor Andrógenos.

### GR2. TUMOR OVÁRICO VIRILIZANTE DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG MODERADAMENTE DIFERENCIADO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Mónica D. Navarro . Ana M. García P. Luz M. Rondón F. Marvelys Pérez H. María E. Velásquez B

Servicio de Endocrinología Pediátrica Hospital "JM de los Ríos" Caracas, Venezuela

Los tumores de células Sertoli-Leydig pertenecen al grupo de tumores estromales de los cordones sexuales del ovario, con un frecuencia del 10 a 20% y predominantemente en mujeres menores de 20 años. Puede tener un comportamiento benigno o maligno dependiendo del grado de diferenciación, que por lo general se detecta en estadios iniciales (Estadio I). Presenta histológicamente células testiculares de Sertoli y Leydig, que secretan andrógenos y se manifiestan con amenorrea secundaria, hirsutismo y otros signos de virilización. Las principales herramientas diagnósticas son la anatomía patológica y la inmunohistoquímica. La terapéutica y el pronóstico dependen de la edad, estadificación y grado de diferenciación. El objetivo de este trabajo es presentar,

dada su baja frecuencia, el caso de una adolescente de 16 años, con un cuadro de virilización y amenorrea secundaria, que fue diagnosticada a su vez de una tumoración pélvica. En el estudio analítico destacaba una elevación aislada de andrógenos. En vista de ser unilateral, y los deseos de fertilidad de la paciente, se practicó protocolo de ovario y tumerectomía izquierda. El estudio anatomopatológico reveló un Tumor de células de Sertoli- Leydig de ovario izquierdo, moderadamente diferenciado, e inmunohistoquimica con inclusión de Inhibina positiva, y fué considerado como Androblastoma.

Palabras clave: Tumor de células de Sertoli-Leydig. Androblastoma. Ovario, Virilización.

#### GR3, HIPERANDROGENISMO OVÁRICO POSMENOPAUSICO. UNA VARIEDAD INFRECUENTE

Omidres Pérez <sup>1</sup>, Roberto Suárez <sup>1</sup>, Franklin Ablán <sup>2</sup>, Eugenia Gallego <sup>3</sup>, Roberto García <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> UNEMOR, <sup>2</sup> Hospital Vargas de Caracas, <sup>3</sup> Hospital Antonio Patricio Alcalá. Venezuela.

El hiperandrogenismo es una alteración hormonal caracterizada por un aumento de la producción v/ o acción adrogénica. Se presenta una paciente de 59 años de edad, posmenopáusica que acude a consulta por Síndrome Metabólico. En la evaluación clínica se obtienen elementos sutiles de virilización dados únicamente por alopecia de distribución adrogénica y cliteromegalia lo que encamina el estudio de un síndrome hiperandrogénico por lo que se solicitan paraclínicos que reportan niveles de testosterona total en 509 ng/dl, DHEASO4 en 1,59 ug/ml, SHBG 73,1 nmol/l, AND en 2,1 ng/ml y cortisol en 14 mcg/dl por lo cual se solicito una evaluación tomográfica de abdomen y pelvis. La tomografía Abdomino-Pélvica con doble contraste detecto una lesión ocupante de espacio sólida en fosa ilíaca izquierda, de bordes bien definidos de 4.5 x 4.3 cm. sin calcificaciones intralesiones y con tinción discreta posterior a la administración de contraste endovenoso de posible naturaleza neoplásica dependiente de ovario. Basados en la clínica, la tomografía y los estudios hormonales se sospecha la existencia de un tumor ovárico como causa del hiperandrogenismo. Se realiza resección quirúrgica de la lesión. Dos meses después

reporta valores de testosterona total a 52,1 ng/dl lo cual está dentro de valores normales. Histológicamente en el ovario izquierdo se describió una neoplasia mesenquimática benigna del estroma constituida por células fusiformes de núcleos centrales dispuestos en haces entrelazados con algunas células de citoplasma claro entre ellos en pequeños grupos concluvéndose como un Tecoma del ovario izquierdo. Los Tecomas constituyen apenas el 0,5 % de los tumores ováricos, siendo más frecuentes en mujeres premenopáusicas. Debido a su origen tecal la mayoría tienden a ser funcionales. Estos tumores son por lo general hiperproductores de estrógenos y se manifiestan por hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial. Rara vez se presentan como tumores hiperandrogénicos, variedad vista en nuestra paciente a lo cual se suma el hecho de que el hiperandrogenismo es una condición infrecuente en la mujer posmenopáusica. Los sutiles datos clínicos de virilización en esta paciente conllevaron a la realización de pruebas definitorias en el diagnóstico con la consecuente cirugía y resolución del problema clínico.

Palabras Claves: Hiperandrogenismo, Virilización, Tecoma.

#### GR4. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO: SINDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Neri S. Carvallo B, Laura Giraldo, Miguel Ángel Anca

Unidad de endocrinología. Hospital "Dr. Domingo Luciani" (IVSS). Caracas, Venezuela.

El hipogonadismo hipergonadotrópico se caracteriza, en el varón, por una alteración funcional de las células de Leydig, ocasionando desde gónadas pequeñas, hasta infertilidad irreversible. Una de las causas más frecuentes es el Sindrome de Klinefelter, caracterizado por presencia de un cromosoma extra "X" (cariotipo 47,XXY). Afecta a 1:500 a 1000 hombres. Existe deficiencia de andrógenos, provocando subvirilización, hábito eunucoide y ginecomastia. Desarrollo subóptimo del hueso, músculo y función psicosexual. Vello facial y corporal escaso. Puede haber retraso del aprendizaje. Los testículos son pequeños, con pene corto y obesidad (en algunos casos). Hay disminución de testosterona (50 - 75%), ascenso de estradiol,

FSH y LH. A propósito de un caso, se evaluó un paciente de 18 años, quien acude a consulta de urología por dolor testicular, moderada intensidad, sin atenuantes ni concomitantes. Ante el hallazgo de testículos con tamaño por debajo del valor promedio, es referido a nuestra unidad. Examen físico: Peso: 42 kgs. Talla: 1.72 mts. IMC: 14,23 kg/mt2. Signos vitales normales. CA: 61 cm. CC: 80 cm. ICC: 0,76. Buenas condiciones generales. Glándula tiroides palpable, normal. Extremidades: simétricas, sin edema. Brazada: 175 cm. Segmento inferior: 92 cm. Longitud vértex/pubis: 82 cm. Desarrollo sexual: Vello axilar 2. Testes: Derecho: 6 cc; Izquierdo: 8 cc. Longitud peneana: 8,5 cm. Vello púbico 3. Laboratorio: TSH: 0,79 uUI/ml. T4 libre:

1,27 ng/dl. Prolactina: 21,8 ng/dl. FSH: 29,9 mUI/ml. LH: 41,6 mUI/ml. Testosterona total: 3,27 ng/ml. Testosterona libre: 6,0 pg/ml. Se solicita cariotipo, que reporta: Sindrome XXY: Sindrome de Klinefelter, iniciándose terapia de reemplazo hormonal con testosterona. La falla de las células germinales para sobrevivir, conlleva a azoospermia,

hay daño irreversible y adquirido de la espermatogénesis. Histológicamente, se evidencia aumento del número de las células de Leydig, hialinización de los túbulos seminíferos y fibrosis peritubular.

Palabras claves: Hipogonadismo hipergonadotrópico, Sindrome de Klinefelter, Infertilidad.

#### GR5. INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA: PRESENTACIÓN DE CASOS

Rita Pizzi, María Luisa francis, Yulibeth Solorzano, Sandra Pino, Rebeca Bermúdez, Evelyn Hernández, Gabriela Corzo, Raquel Cano, María I. Agostini.

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario De Caracas. Caracas, Venezuela.

**Introducción:** La insensibilidad androgénica es un síndrome de feminización testicular ligado al cromosoma X. con defectos variables de virilización en individuos con cariotipo 46XY, por mutación en el gen que codifica a el receptor de androgénos.

Caso Clínico 1. Paciente de 27 años, consulta por aumento de volumen en región inguinal derecha, realizándose hernioplastia inguinal derecha, con evidencia de gónada en conducto inguinal. Al examen físico: Tanner 4, índice clitorídeo de 38 mm2, implantación de meato uretral en región vulvar, canal vaginal de 4 cms. de longitud sin anexos palpables. Bioquímica: FSH: 4,2 uUI/ml, LH: 4,4 uUI/ml, Estradiol 33,3 pg/ml, Testosterona total/libre: 119,4 mg/dl/1,3 ng/ml. En ultrasonido abdomino-pélvico: Testículo intra-abdominal. Cariotipo 46XY. Se presentan dos casos más con cariotipo 46XY, fenotipo femenino y defectos

variables de virilización, con testosterona libre y sus precursores elevados.

Discusión: Los fenotipos clínicos de Síndrome Insensibilidad Androgénica (AIS) son variables y clasificados en tres categorías principales: Completa (CAIS), Parcial (PAIS) y Leve (MAIS), reflejando la severidad de resistencia androgénica, con evidencia clínica en nuestros pacientes de expresión parcial. Se ha registrado una incidencia de 1/99.000 nacidos vivos, con una experiencia de 4 casos en 9 años en nuestro servicio. Para establecer el diagnóstico de AIS es necesario determinar el cariotipo XY así como la determinación basal de precursores de testosterona y niveles de DHT. En nuestros casos se determinó cariotipo, así como también pruebas de testosterona y precursores basales.

**Palabras clave:** Insensibilidad androgénica, polimorfismo en receptor de andrógenos, cariotipo 46XY.

### LÍPIDOS, OBESIDAD Y METABOLISMO

## LOM01. ÍNDICE TRIGLICÉRIDOS/ C-HDL EN EL EMBARAZO Y SU POSIBLE INTERRELACIÓN CON LA RESISTENCIA INSULÍNICA.

Ana Victoria Becerra L<sup>1</sup>, Alba Salas P<sup>2</sup>, María ASosa<sup>3</sup>, Lenis Buela<sup>2</sup>, Lenin Valeri<sup>1</sup>, Gabriela Arata De Bellabarba<sup>4</sup>, Elsy Velázquez-Maldonado<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Los Andes, Unidad de Endocrinología. <sup>2</sup>Universidad de los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Los Andes, Unidad de Ginecología y Obstetricia. <sup>4</sup>Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Mérida-Venezuela.

**Objetivo:** Evaluar el comportamiento del índice TG/C-HDL en mujeres embarazadas sanas y su interrelación con el HOMAIR y variables antropométricas del feto y recién nacido.

**Métodos:** Noventa y una mujeres embarazadas sanas entre 18 y 41 años de edad fueron estudiadas: primer trimestre (TI; n=29); segundo trimestre (TII; n=32) y tercer trimestre (TIII; n=30). Se realizó lipidograma en ayunas y prueba de tolerancia a la glucosa oral con determinación de glucemia e insulina 0 y 2 horas. Se calculó el índice TG/C-HDL, HOMAIR. Se registró la circunferencia abdominal fetal (CAF), peso estimado fetal (PEF) por ultrasonido y el peso del recién nacido y variables demográficas maternas: altura uterina (AU), índice de masa corporal, circunferencia de brazo y presión arterial.

Resultados: los valores promedio de triglicéridos, colesterol total y C-LDL e índice TG/C-HDL fueron significativamente

más altos en el segundo y tercer trimestre. La CAF y el PEF, peso materno preembarazo y AU se correlacionaron significativamente con los triglicéridos e índice TG/C-HDL. El índice HOMAIR se relacionó significativamente con el índice TG/C-HDL. No se observaron casos de diabetes gestacional, preeclapmsia o parto de pretérmino. Macrosomia fetal se observo en el 10% de las embarazadas.

**Conclusión:** El embarazo normal cursa con hiperlipidemia fisiológica a expensas de triglicéridos, colesterol total y C-LDL e incremento del índice TG/C-HDL. La circunferencia abdominal total y el peso del recién nacido se relacionan con la concentración plasmática de triglicéridos y aumento del índice TG/C-HDL.

Palabras clave: Índice Tg/C-HDL, embarazo, resistencia insulínica.

# LOM02. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SU RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE OBESO: BENEFICIO DEL CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA.

Mercedes Santomauro<sup>1</sup>, Maricelia Fernández<sup>1</sup>, Nolis Camacho<sup>2</sup>, Zarela Molina<sup>2</sup>, Rosanna Cicchetti<sup>2</sup>, Lenin Valeri<sup>1</sup>, Evila Dávila de Campagnaro<sup>3</sup>, Mariela Paoli de Valeri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, <sup>2</sup>Unidad de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo, <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Objetivo:** Evaluar la presencia de hígado graso no alcohólico (HGNA), su relación con variables clínicas y bioquímicas en niños y adolescentes obesos, y el efecto de la intervención en estilo de vida.

Métodos: Se seleccionaron 36 pacientes obesos entre 6 y 17 años, 15 (42%) de sexo femenino y 21 (58,3%) masculino, 26 (72,2%) pre-puberales y 10 (27,8%) puberales. Antes y 12 meses después de intervención sobre dieta y actividad física,

se tomaron medidas antropométricas, y se cuantificaron glucosa e insulina (basal y post-carga de glucosa), perfil de lípidos, proteína C reactiva y aminotransferasas. Se realizó ecografía hepática para determinar presencia de HGNA.

Resultados: El 66,7% (n=24) presentó HGNA, 30,6% de grado leve, 27,8% moderado y 8,3% severo. Aquellos con HGNA tenían más alto índice de masa corporal (IMC; p=0,007), cintura (p=0,005), área grasa (p=0,002), niveles de insulina en ayunas (p=0,01), HOMA-IR (p=0,008) y más bajo QUICKI (p=0,02), en comparación con aquellos sin HGNA. Con la intervención, la actividad física aumentó (p=0,0001) y la ingesta calórica se mantuvo igual; el HGNA desapareció en 9 pacientes (37,5%; p=0,02) y en 3 mejoró el grado de severidad (12,5%). Además, el Z-Score del IMC, el área

grasa (p=0,0001 para ambos), la insulina basal (p=0,004), la insulina 2hs (p<0,03), la resistencia a la insulina (p=0,001), el perfil lipídico (p<0,03) y las transaminasas disminuyeron. Los que mejoraron del HGNA mostraron disminución del peso y del IMC, mientras que aquellos que no mejoraron mostraron un aumento (p=0,0001). El cambio en el peso fue la única variable explicativa significativa de la mejoría del HGNA.

Conclusión: En este grupo de niños y adolescentes obesos se observó una alta frecuencia de HGNA. La intervención en estilo de vida con reducción de peso es efectiva en el tratamiento del HGNA.

Palabras clave: HGNA, niños y adolescentes, intervención en estilo de vida.

### LOM03. PREVALENCIA DEL SINDROME METABÓLICO EN SUJETOS CON SINDROME CORONARIO AGUDO.

Urdaneta- Carruyo Geritza<sup>1,3</sup>, Suarez- Acosta Luis<sup>2</sup>, Sindas Maribel<sup>1,3</sup>, Suarez- Urdaneta Luis<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Zuliano de Diabetes, Hospital general del Sur. <sup>2</sup> Servicio de cardiología, Hospital general de Sur. <sup>3</sup> Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

**Objetivos:** El síndrome metabólico es un factor de riesgo para enfermedad coronaria. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de síndrome metabólico en una población de pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresan al servicio de cardiología del Hospital General del sur "Dr: Pedro Iturbe.

**Métodos:** Se estudiaron 63 pacientes con síndrome coronario agudo sin diagnóstico previo de diabetes: Se les midió la PA, peso, talla, cintura y se calculó el IMC. Se determinó la glucemia de ingreso, perfil lipídico, insulinemia, HOMA IR, PTGO. Los pacientes se dividieron en dos grupos según tuviesen o no síndrome metabólico.

**Resultados:** No hubo diferencias significativas en la edad entre ambos grupos (p=0.7), 33(56%) pacientes presentaron SM y 30(46.9%) no lo presentaron. El HOMA-IR (p<0.05), glicemia (p<0.005), circunferencia abdominal (p<0.05), triglicéridos

(p<0.05) y presión arterial (p<0.005) resultaron ser más elevados en pacientes con síndrome metabólico que los que no lo tenían. No hubo diferencias significativas en ambos grupos con respecto a IMC (p=0.6) y HDL (p=0.7). Por otro lado, 21(63.6%) pacientes presentaron alteraciones glucémicas, 14(42.4%) resultaron intolerantes y 7(21.2%) resultaron diabéticos. Del total de los pacientes 92% presentaron HDL disminuidas tanto en hombres como en mujeres.

Conclusión: existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con síndrome coronario agudo, los cuales presentan alteraciones glucémicas (intolerancia y diabetes) no diagnosticadas previamente. La insulinorresistencia es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y para la aparición de diabetes tipo 2.

Palabras claves: síndrome coronario agudo, síndrome metabólico, diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa.

#### LOM04. LIPODISTROFIA: REPORTE DE DOS CASOS

Yelitza Tromp , Jennifer Guerrero , Luis Figueroa , Rita Pizzi, María De Blanco , Evelyn Hernández , Gabriela Corzo, María Agostini, Raquel Cano , Laura Zavala, Rebeca Bermúdez.

Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas Hospital Universitario De Caracas. Venezuela.

**Objetivo:** La lipodistrofia es una enfermedad extremadamente rara, es autosòmica recesiva caracterizada por la ausencia de tejido adiposo, cursa con Hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, disminución de adiponectina, leptina y diabetes. Entre las Lipodistrofia congénita generalizada se encuentra el síndrome de Berardinelli-Seip el cual tiene una prevalencia: 1 en 10 millones habitantes.

Caso Clinico1: Se trata de paciente femenino de 22 años de edad , quien presenta desde la infancia acantosis nigricans en pliegues, concomitantemente hipertrofia muscular y oligoamenorrea .Antecedentes personales : hernioplastia crural y umbilical a los 15 años .Familiares no Contributorios. A la exploración física , acantosis nigricans en todos los pliegues e hipertrofia muscular Área Magra: 55,5cm2 (P95)Área Grasa: 6,8 cm2 (P5) GENITALES: Externos Clítoris con diámetros de 40 x 20 mm con un índice clitorideo de 80mm, labios mayores y menores de aspecto y configuración normal. Vagina sin lesiones. Paraclinicos: Triglicéridos 185 mg/dL., Insulina 21 µg/

mL basal post 75 gr de glucosa V.O > 300 μg/mL, HOMA-IR: 4,87, FSH 5,22 mUI/mL, Estradiol 26,75 pg/mL, , ITL 34,0 US Ginecológico: Útero en AVF, LE de 5mm. Ovario Der 35x33x26 mm Vol 16,4mL Ovario Izq 37x27x26mm Vol 13,9mL Folículo en ovario derecho de 18,9mm.Caso clinico 2:Paciente 32 años V gesta, IIIA, IP, con embarazo actual de 18-19 semanas por BF con antecedente de lipodistrofia congénita diagnosticada en la infancia y diabetes mellitus lipoatrofica diagnosticada en 1990 actualmente en tratamiento con insulina NPH 44uds BID e insulina regular 18uds TID, metformina 500 mgr TID, Examen Físico: se evidencia ausencia de tejido celular subcutáneo, con predominio de masa muscular, acantosis nigricans en cuello y todos los pliegues. Parclinicos: HbA1C 9 %, proteinuria de 24 horas: 1,64 gr/24H. Se realizó ajuste en la dosis de insulina v Metformina. El embarazo concluvó con un recién nacido masculino a termino adecuado a edad gestacional.

Palabras clave: Hiperinsulinismo, Acantosis nigricans, Tejido adiposo, Hipertrofia muscular.

# LOM05. FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN ESTUDIANTES DE POSTGRADO: COMPARACIÓN ENTRE LAS FACULTADES DE MEDICINA Y DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

Lucía Villamizar<sup>1</sup>, Lenin Valeri<sup>2</sup>, Karen Escalante<sup>2</sup>, Yolanda Mora<sup>1</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, <sup>2</sup>Laboratorio de Hormonas, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo cardiometabólico en estudiantes de postgrado y comparar entre las Facultades de Medicina y de Ciencias Económicas y Sociales (Faces) de la Universidad de Los Andes.

**Métodos:** Se seleccionaron aleatoriamente 55 estudiantes de postgrado de las Facultades de Medicina (28) y de Faces (27), 40 (72,7%) de sexo femenino y 15 (27,3%) masculino. Llenaron un cuestionario sobre datos demográficos, antecedentes personales, familiares, y ejercicio, y se tomaron medidas de peso, talla, presión arterial, circunferencia abdominal e índice de masa corporal (IMC). Se determinaron glicemia e insulina en ayunas, lipidograma y proteina C reactiva. Se determinó el índice de resistencia insulínica HOMA-IR y de sensibilidad Ouicki.

**Resultados:** Se observó que el 18,2% presentó obesidad, 7,3% HTA (mayor en el sexo masculino-20% que en el femenino-2,5%; p=0,02), 5,5% hiperglicemia, 9,1% resistencia a la insulina,

27,3% hipertrigliceridemia, 20,4% hipercolesterolemia, 48,1% C-HDL disminuido, 10,9% síndrome metabólico y 67,3% sedentarismo. Hubo mayor frecuencia de obesidad en Medicina que en Faces (28,6% vs 7,1%; p=0,04) y la insulina mostró niveles mayores (p=0,02). No hubo diferencias en las demás variables estudiadas. La obesidad se asoció con mayor dislipidemia (p=0,007), resistencia a la insulina (p=0,03) y síndrome metabólico (p<0,007).

Conclusión: En este grupo de adultos jóvenes estudiantes de postgrado se encontró una alta frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico. En los estudiantes de Medicina hubo mayor frecuencia de obesidad, la cual se asocia con un mayor riesgo. Se deben realizar estrategias educativas y preventivas al respecto en esta población.

**Palabras claves:** factores de riesgo, adulto joven, estudiantes de postgrado, medicina y Faces.

### LOM06. USO DE INSULINA EN BOMBA DE INFUSION PARA EL MANEJO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA EN PANCREATITIS AGUDA. REPORTE DE 2 CASOS.

Díaz Laura, Brito Sara, Huérfano Tanit, Lares Mary, Bolívar Yulimar, Carvajal Andrea, Vargas Jean Carlos Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela

**Objetivo:** Evaluar el efecto del uso de la bomba de infusión de insulina sobre los niveles de triglicéridos en pacientes con pancreatitis aguda.

**Métodos:** Estudio prospectivo realizado en dos casos de pacientes diabéticos tipo 2, con pancreatitis aguda, asociada a hipertrigliceridemia severa. Los pacientes fueron una mujer de 34 años de edad y un hombre de 40 años, que ingresan a la emergencia de nuestro hospital con valores de 7.873 y 3.956 mgr/dl de triglicéridos, respectivamente, con evidencias clínicas y paraclinicas de pancreatitis aguda y que fueron incluidos en un protocolo de tratamiento con bomba de infusión de insulina a una dosis de 0.1un/kgr/hora, realizándose durante el procedimiento controles regulares de glicemia, triglicéridos y otros parámetros bioquímicos.

Resultados: En los dos casos se logro una disminución significativa de los niveles de triglicéridos de un 89% en las primeras 48 horas de tratamiento

Discusión: La hipertrigliceridemia como etiología de la pancreatitis

aguda varía entre 1,3% y 11% y ocurre entre 12 y 38% de los pacientes hiperlipemicos, cuando los triglicéridos están por encima de 1000 mg/dl,los mecanismos que explican esto son el daño directo de los ácidos grasos al tejido pancreático, que desencadenan una respuesta enzimática en el páncreas, tras su degradación por la lipasa endotelial y la lisolecitina en el tejido acinar. También la obstrucción que causan los quilomicrones en la circulación pancreática distal (isquemia). Entre las opciones de tratamiento médico para hipertrigliceridemia severa en el contexto de pancreatitis aguda se encuentra la plasmaféresis, heparina e insulina. Estas últimas aumentan la actividad de la lipoproteinlipasa y con ello la degradación de los quilomicrones; disminuyendo así los valores plasmáticos de triglicéridos.

Conclusión: El uso de la bomba de infusión de insulina puede constituir un elemento importante en el tratamiento de la pancreatitis aguda desencadenada por hipertrigliceridemia severa

Palabras Claves: pancreatitis, hipertrigliceridemia, insulina, lipidos

# LOM07. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ANTROPOMÉTRICOS, SÍNDROME METABÓLICO, Y HÁBITOS DIETÉTICOS PRINCIPALES DE UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN DE WARAOS

Lares Mary<sup>1, 2</sup>, Brito Sara<sup>1</sup>, Laura Díaz<sup>1</sup> Pérez Elevina<sup>3</sup>, Schroeder Mileibys<sup>4, 5</sup>, Gestne Aure<sup>1</sup>, Case Cynthia<sup>1</sup>, Ciarfella Ana<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela. <sup>4</sup>University of Phoenix, Human Service and Social Science Department. Yuma, Arizona. <sup>5</sup> Mountain Health and Wellness (MHW) of Yuma, Arizonaz. <sup>6</sup> Universidad de Oriente Unidad de Cursos Básicos, Núcleo Anzoátegui. Caracas, Venezuela.

**Objetivo:** Los objetivos de la investigación fueron establecer los marcadores bioquímicos y antropométricos de la población de muestra de indios Waraos, su frecuencia de síndrome metabólico y a través de una encuesta, los componentes de su dieta: los productos más frecuentes fueron frutas del moriche y raíces de mandioca.

**Métodos:** En el estudio clínico fue incluida una población de 145 personas pertenecientes a la tribu de Waraos de la comunidad de Yakariken. De este grupo se seleccionó una muestra aleatoria de 42 personas y se tomaron medidas antropométricas, glucosa e insulina en suero sanguíneo, sé cálculo resistencia a la insulina por el índice de HOMA, presión arterial, así como perfil lipídico. Además, se analizaron muestras de la fruta Moriche, fruta inmadura de plátano, raíz de yuca y "casabe" (pastel de pulpa comestible de yuca). **Resultados:** Los resultados mostraron un índice de masa corporal promedio de 23.27±2.52, el promedio

de cintura fue  $79.51\pm6.53$ . Los resultados de sangre demostraron que, en promedio, el contenido de glucosa basal fue  $80.38\pm12.82$  mg/dl,  $9.05\pm6.75$  de insulina basal, la media de presión arterial de  $90\pm12$ , HOMA  $1.80\pm1.78$ , colesterol total  $133.52\pm21.42$  mg/dl, HDL  $37.22\pm7.88$  mg/dl,  $82.23\pm18.20$  de LDL y los triglicéridos  $105.12\pm62.56$  mg/dl. Ninguno de los sujetos cumplió criterios de la IDF para Síndrome Metabólico. El análisis de la composición de frutas había mostrado altos contenidos de fibra dietética (19.86%), almidón resistente (17.61%) y grasas crudas (18.40%).

Conclusiones: Los resultados sugieren que una dieta rica en carbohidratos complejos, fibras y ácidos grasos insaturados, al lado de ejercicio parece inducir una baja resistencia a la insulina con la ausencia de dislipidemia, reduciendo el riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico.

Palabras clave: Moriche (Mauritia flexuosa), síndrome metabólico, tribu Waraos

#### LOM08. EFECTOS TEMPRANOS DE LAS ESTATINAS: INFLAMACION Y OXIDACION

Obregón Oswaldo<sup>1</sup>, Gestne Aure<sup>1</sup>, Lares Mary<sup>1</sup>, Castro, Jorge<sup>1</sup>, Stulin Irene<sup>2</sup> Martínez J<sup>3</sup>, Rivas K<sup>2</sup> Martínez Odesa<sup>3</sup> y Aponte A<sup>2</sup>; Bolívar Yulimar<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas Caracas. <sup>3</sup>Policlinica Pempaire Maracaibo. Venezuela.

Recientes evidencias clínicas y experimentales sugieren que los efectos de las estatinas se extienden más allá de bajar el colesterol de baja densidad (LDL), y pueden tener acción en disminuir la respuesta inflamatoria que caracteriza a la aterosclerosis, al bajar la concentración de citoquinas. Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar los efectos anti inflamatorios de Simvastatina midiendo marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular como: Proteína C reactiva, Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ , Interlequina 1 (IL-1), Interlequina 6 (IL-6), Superoxido Dismutasa (SOD) y 8-Isoprostano F2  $\alpha$ , además de efectos sobre la disminución del colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL), triglicéridos, efectos sobre el colesterol de alta densidad (HDL), y parámetro metabólicos como Glicemia y Acido Úrico. Materiales y Métodos: Estudio

prospectivo, observacional y analítico de serie de casos. **Población:** incluyo pacientes de Policlinica Pempaire Maracaibo y Caracas (Hospital Vargas) donde se incluyeron 21 pacientes de ambos sexos, que presentaban como criterio de inclusión hipercolesterolemia.

**Resultados:** A las 8 semanas se observo disminución del colesterol total, LDL, FNTα, IL-6, PCR y glicemia además aumento HDL y SOD.

**Conclusión:** En corto tiempo las estatinas disminuyen inflamación representado por disminución del FNT $\alpha$  y mejoran el estado oxidativo al aumentar SOD lo que puede mejorar la disfunción de HDL.

Palabras claves: factor de necrosis tumoral alfa, estatinas, colesterol, riesgo cardiovascular.

## LOMO09. POLIMORFISMOS DEL GEN UCP-3 EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME METABÓLICO DEL MUNICIPIO MARACAIBO-VENEZUELA.

Johan Carlos Almarza Labarca<sup>1</sup>, Nailet Arráiz<sup>2</sup>, Carem Prieto<sup>2</sup>, Carolina Escalona<sup>2</sup>, Valmore Bermúdez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Venezolano de Seguro Social. Hospital Dr. Adolfo Pons-Maracaibo. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez.

**Objetivos:** La frecuencia de Síndrome Metabólico (SM) en poblaciones adultas está en constante incremento en el Estado Zulia. En este estudio se determinó la frecuencia de los polimorfismos G304A exón 3 del gen UCP-3 y su asociación con los componentes del Síndrome Metabólico y composición corporal.

**Métodos:** La muestra fue constituida por 92 individuos (45 con diagnóstico de SM, según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes y 47 individuos sanos). Las versiones polimórficas fueron analizadas por Reacción de cadena de polimerasa - Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP). La frecuencia genotípica de G/G y G/A fue de 84,45 y 15,55 respectivamente en el grupo con SM con una frecuencia alélica G y A de 0,96 y 0,04 respectivamente, mientras

que la frecuencia genotípica en el grupo control de G/G y G/A fue 97,88 y 2,12 respectivamente con una frecuencia alélica G y A de 0,99 y 0,01. Se observaron diferencias significativas entre genotipo G/G y G/A en valores de glucosa basal (p<0,000), tensión arterial sistólica (p<0,004) y triacilgicéridos (p<0,042) en pacientes con SM. También se observó diferencias significativas en valores de porcentaje de grasa (p<0,043), VLDL-c (p<0,04), LDL-c (p<0,019) y triacilglicéridos en sexo femenino con SM. No se observó asociación significativa entre genotipos de UCP3. Conclusión: se demostró diferencias en valores de glucosa basal, tensión arterial diastólica y porcentaje de grasa entre G/G y G/A y en parámetros lipídicos y de composición corporal en mujeres. **Palabras claves:** Síndrome metabólico, UCP-3, PCR-RFLP, insulinoresistencia

### **NEUROENDOCRINOLOGÍA**

#### NE01. TUMOR NEUROENDOCRINO DE PÁNCREAS. PRESENTACIÓN DE 3 CASOS.

Rincón Yorgi, Azkoul Jueida, Uzcátegui Lilia, Gómez-Gómez Roald.

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

**Objetivo:** Presentación de tres casos de neoplasia endocrina pancreática.

Caso clínico: Paciente 1: Masculino de 53 años de edad, con enfermedad actual (EA) desde 2009 caracterizada por hiperglucemias aisladas asociadas a lesiones eritematosas, descamativas y migratorias en cara, palmas y plantas. Pérdida de peso (22Kg). Paraclínicos: Glicemia: 180 mg/dl, TSH: 0.37 μUI/ml, T4L: 1.48 ng/dl, Insulina: 0`:19.22, 120`: 81.81 μUI/ml; HIV: negativo. HbA1c: 5,8%, Cromoganina A: 17 ng/ml, Gastrina: 18pg/ml; PTH: 31,1 pg/ml, Eco-abdominal: imagen hipoecoica cabeza de páncreas; TAC abdominal: proceso infiltrativo neoplásico cabeza de páncreas. Eco-endoscópico: LOE hipoecoica de 40 mm cabeza de páncreas. PAAF por Eco-endoscopia: tumor endocrino de páncreas. Conducta: Pancreatoduodenectomía parcial. Histopatología: Neoplasia endocrina pancreática bien diferenciada. Inmunohistoquímica: Cromogranina A, Enolasa específica neuronal, Sinaptofisina: positiva.

Paciente 2: Femenina de 53 años de edad, EA de 2 años de evolución caracterizada por dispepsia, regurgitación, distención abdominal y diarrea. AngioTAC abdomen: Tu Páncreas 4x3.4cm diámetro. PAAF por ecoendoscopia: Tumor

neuroendocrino. Conducta: Pancreatoduodenectomía parcial. Histopatología: Tumor endocrino pancreático productor de gastrina (Enolasa específica neuronal, Sinaptofisina, Gastrina: positiva). Paraclínicos post-quirúrgicos: PTH: 44.1 pg/ml, péptido C: 1.2 ng/ml, glicemia: 90mg, gastrina: 207ng/ml. Paciente 3: Femenina de 53 años de edad, EA de 2 años de evolución caracterizada por cefalea, mareos, debilidad generalizada y episodio de lipotimia. Paraclínicos: Ecoabdominal: imagen hipoecoica en cabeza de páncreas. Colangioresonancia: Tumoración sólida 3.8 x 3cm en cuello de páncreas. PAAF por ecoendoscopia: Tumor neuroendocrino. Conducta: Pancreatectomía corporo caudal. Histopatología e Inmunohistoquímica: Tumor neuroendocrino pancreático productor de gastrina, insulina y calcitonina (Pluriĥormonal). Conclusiones: Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales derivan del sistema neuroendocrino difuso del tubo digestivo con una prevalencia de 10 casos por millón de habitantes. Suelen ser malignos y la presencia de metástasis hepática es el factor pronóstico individual más importante. Los síntomas estarán en relación con el exceso hormonal.

Palabras claves: Tumor neuroendocrino, páncreas, gastrinoma, glucagonoma.

### NE02. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROFICO: DEFICIT AISLADO DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS (GNRH) A PROPÓSITO DE UN CASO.

Azkoul Jueida, Rincón Yorgi, Zerpa Yajaira.

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

**Objetivo:** El objetivo de este caso clínico es dar a conocer la presentación atípica de déficit aislado de GNRH.

Caso clínico: Paciente femenina quien consultó a la edad de 18 años por ausencia de caracteres sexuales secundarios y amenorrea primaria. Examen físico: TA: 110/60 mmHg,

Peso: 58.5 kg, Talla: 1.65mts, IMC: 21.50 kg/mts², olfato sin alteraciones, genitales externos: normoconfigurados, Tanner: mamas I-II, vello púbico I. Paraclínicos: FSH: 1.92 mIU/ml, LH: 0.37 mIU/ml, E2: 16.37 Pg/ml, PG: 0.67 ng/dl, PRL: 7.94 ng/ml, Cortisol: 17.1μg/dl, TSH: 2.00 μUI/ml, T4L: 1.7ng/dl, Glicemia: 94mg/dl; Prueba post-estímulo con GNRH: FSH: 0': 2, 30': 7.2, 60': 9.2 mIU/ml; LH: 0':1.09, 30': 5.1, 60': 8.81 mIU/ml. Edad ósea: 16 años. Cariotipo: 46XX. Eco-pélvico: Útero y ovario hipotróficos. RMN: cerebral y silla turca normal. Se inició tratamiento con terapia hormonal sustitutiva a base de

estrógenos y progestágenos. Actualmente cursa con 21 años de edad, presenta desarrollo puberal adecuado para la edad con estadio mamario y vello púbico Tanner IV, refiere sangrados cíclicos y regulares.

Conclusiones: La secreción pulsátil e insuficiente de GNRH y el déficit subsiguiente de FSH y LH, provoca un retraso en la maduración sexual. La deficiencia aislada de gonadotrofinas se conoce como hipogonadismo hipogonadotropo idiopático, puede aparecer de forma esporádica o familiar y en algunos casos con herencia autosómica recesiva, más que un déficit de gonadotrofinas, lo que existe en la mayoría de los casos es una producción deficiente de GnRh. La etiología es desconocida. Ante la baja incidencia de esta patología consideramos importante dar a conocer el presente caso clínico.

Palabras claves: Hipogonadismo, amenorrea, gonadotrofinas.

### NE03. OCURRENCIA SIMULTÁNEA DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y MACROPROLACTINOMA EN UN PACIENTE MASCULINO

Luna Magda, Dávila Darling, Zerpa Yajaira, Benitez Isabel, Vielma Marly.

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

**Objetivo:** El objetivo de este caso clínico es presentar la ocurrencia atípica de carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides y macroprolactinoma.

Caso clínico: Paciente masculino de 33 años de edad, quien inicia enfermedad actual hace 6 años cuando presentó clínica de hiperfunción tiroidea, bocio multinodular grado III y exoftalmos bilateral, se preparó para cirugía y se realizó tiroidectomía total en Marzo del 2006 con resultado histopatológico compatible con Carcinoma Papilar Bien Diferenciado de Tiroides; en Mayo del 2006 recibío terapia ablativa con 150 mCi de Iodo radiactivo, posterior al mismo se indica terapia supresiva con 275 microgramos de levo-tiroxina v controles subsiguientes de Tiroglobulina menores a 2ng/ dl hasta la actualidad. Acude a su control anual en febrero de 2010, reporta como dato importante, infertilidad primaria sin otro concomitante aparente, consultó a Urólogo quien solicitó valores de Prolactina: 271 ng/dl y espermograma normal; además Tiroglobulina: 0,15 ng/dl, T4: 1,39ng/dl,TSH: 2,6 mUI/ML (recibiendo l-tiroxina 250mcgs) resto de exámenes normales; es referido a endocrinólogo tratante quien solicita

nuevo control de prolactina: 310 ng/dl y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Cerebral con contraste (14/07/10) evidenciándose Macroadenoma Hipofisiario (14 mm) , se realiza Campimetría por Confrontación la cual reporta normal, niega cefalea o síntomas compresivos por lo que se inicia tratamiento con Cabergolida 0,5 mg dos veces por semana, se solicita nuevo control de RMN Cerebral (25/01/11) que reporta: Microadenoma Hipofisiario (4 mm), logrando fertilidad.

Conclusiones: Las neoplasias endocrinas son un trastorno en el que más de una glándula se torna hiperactiva o forma un tumor, el carcinoma papilar es más común en mujeres en edad reproductiva y niños siendo muy baja su incidencia en el sexo masculino, el macroprolactinoma tiene igual incidencia de presentación en ambos sexos, sin embargo no hay en la literatura reportes que asocien el carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides y el prolactinoma, de aquí la importancia de reportar el presente caso.

Palabras claves: carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides, macroprolactinoma, microadenoma hipofisiario.

### NE04. DESCRIPCIÓN DE CASOS DE DIABETES INSÍPIDA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, PERIODO 2000-2010

Maracelly Mederico, Yajaira Briceño, Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Mariela Paoli

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

**Objetivo:** Describir los aspectos clínicos y demográficos de los pacientes pediátricos con Diabetes Insípida del IAHULA durante el periodo 2000-2010.

**Métodos:** Serie de casos. Se revisaron 19 historias de pacientes con Diabetes Insípida, de las cuales 8 tenían información completa. Se evaluó: procedencia, edad, sexo, criterios diagnósticos, etiología, tratamiento indicado y complicaciones.

Resultados: El 75% de los pacientes procedían del estado Mérida y 25% del estado Zulia. La edad promedio de diagnóstico fue de 7 años, con rango de 4 meses a 15 años, el 75% eran del sexo femenino y el 25% masculino. Todos los pacientes incluidos cumplieron con criterios diagnósticos de Diabetes Insípida. El 62,5% (5 casos) correspondieron a complicaciones postoperatorias de tumores de la región sellar,

el 25% (2 casos) de origen infeccioso y el 12,5% (un caso) de causa idiopática. El craneofaringioma fue la causa tumoral más frecuente, en 3 casos, seguido por un caso con disgerminoma y otro con LOE no definido. Entre las causas infecciosas, uno se debió a meningitis bacteriana y otro a neurocisticercosis. El 50% ameritó tratamiento con desmopresina (75% asociado a complicación postoperatoria de extirpación tumoral y 25% por causa infecciosa).

Conclusión: La mayoría de los pacientes de esta muestra procedían de Mérida, con un promedio de edad de 7 años y mayor proporción del sexo femenino. La causa principal de diabetes insípida correspondió a complicación postoperatoria de tumores de la región sellar.

Palabras claves: Diabetes insípida, tumores sellares, niños.

### NE05. ADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE EN ADOLESCENTE. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO.

Maracelly Mederico, Lilia Uzcategui, Marjorie Villalobos, María Vergel, Yajaira Briceño.

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

Objetivo: Presentar caso clínico de adolescente femenina con macroadenoma hipofisario no funcionante, entidad poco frecuente en la edad pediátrica. Se hace revisión de la literatura. Caso Clínico: adolescente femenina de 12 años de edad con cefalea de larga data y cambios en el patrón de dolor, visión borrosa y galactorrea de 3 semanas de evolución. Antecedentes personales inicio puberal inicio puberal a los 10 años sin progresión. Antecedentes familiares madre con irregularidad menstrual. Examen físico: Talla:1.44 m (P10-25). Peso: 50,400 Kg (P75) IMC: 24,1 Kg/m2sc (P90-97), Brazada: 1.49 cm. Potencial Genético de talla: 1,55 cm. Cabello implantación baja, cuello corto con acantosis nigricans. Desarrollo puberal: Tanner 2, galactorrea espontánea y a la compresión. Paraclínicos: Prolactina: 76.8 ng/dL Cortisol am: 24.3µg/dL, T4L: 1.3ng/dL, TSH: 1.1µUI/ml. Campimetría disminución en zonas nasales y temporales mas importante ojo izquierdo. RMN de cráneo sin gadolinio: loe selar y suprasellar 2,8x1 cm. Se realiza exéresis del tumor: estudio anatomopatológico reporta adenoma hipofisiario sin actividad mitótica no secretor. Se indica Cabergolina y Desmopresina por diabetes insípida transitoria. En su evolución clínica VC 2,4 cm/año por lo que se solicita prueba de hormona de crecimiento corroborándose déficit de GH. IGF-I: 78ng/dl. Edad ósea: acorde a edad cronológica.

Conclusión: Los adenomas hipofisarios son tumores infrecuentes en niños con una frecuencia de 2.7%. Los adenomas no funcionantes tienen escasa o nula secreción y constituyen del 2 - 6%, pueden cursar con hiperprolactinemia discreta por compresión del tallo hipofisario, el tratamiento de elección es quirúrgico para descomprimir la vía óptica y aliviar síntomas neurológicos, la cabergolina es coadyuvante para reducir la masa tumoral y normalizar la secreción de prolactina. En esta paciente el tratamiento con hormona de crecimiento es controversial.

Palabras Claves: Adenoma hipofisario no funcionante, adolescente, hiperprolactinemia.

### NE06. SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT ASOCIADO A DISPLASIA FIBROSA POLIOSTOTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Marcos M. Lima, Victor Gil, José Zerpa, Maracelly Mederico, Roald Gómez-Pérez

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), ULA, Mérida, Venezuela

**Objetivo:** Presentación de Síndrome de McCune-Albright (SMA) asociado a Displasia Fibrosa Poliostótica.

Caso Clínico: Masculino de 16 años de edad con diagnóstico de displasia fibrosa poliostótica, quien es referido al IAHULA por presentar talla alta. Al examen físico: peso 93 Kg (>P97). talla 187cm (>P97), IMC: 26,6 (P90-97), TA120/70mmHg. Macrocéfalo, deformidad craneofacial, hipertelorismo, cuello sin tiromegalia, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen sin visceromegalias palpables, extremidades con deformidades bilaterales en fémur por fracturas previas, sin focalización neurológica. Edad ósea: 17 años. Laboratorio: IGF-1 basal:725 ng/mL, GH basal:7,1 ng/mL,GH postcarga con 75 g de glucosa: 5,4 ng/mL, prolactina: 57 ng/mL, TSH:2,7 mUI/mL, T4L:1,3 ng/dL, testosterona total: 92,8 ng/ dL, FSH:0,35 mUI/mL, LH:0,2 mUI/mL, Fosfatasa alcalina: 1470 U/L, calcio: 8.9 mg/dL fósforo: 4,8 mg/dL, ostecalcina: 10.4 ng/mL PTH: 70,1 pg/mL. Estos estudios muestran un exceso de GH, hiperprolactinemia e hipogonadismo central. La TAC reporta un aumento de volumen de la masa ósea en

bóveda craneana y estructuras de la región frontal, orbitaria y mastoidea compatibles con displasia fibrosa. Además engrosamiento de los huesos de la región selar que no permite una adecuada visualización de la hipófisis. En vista del cuadro clínico se indica octreotide LAR 20 mg mensual, cabergolina 0,5 mg dos veces a la semana, undecanoato de testosterona 1000 mg trimestral y ácido zoledrónico 5 mg anual.

Conclusiones: El SMA es una condición esporádica que ocurre por mutación activante del gen GNAS1 (20q13) que codifica la subunidad  $\alpha$  de la proteína G, provocando activación constante de la adenilatociclasa, lo cual resulta en incremento en las señales mitogénicas e hiperfunción autónoma glandular. Para su diagnóstico se requiere la presencia de al menos dos de las siguientes características: displasia fibrosa, manchas café con leche y endocrinopatías como hipertiroidismo, exceso de GH, hiperprolactinemia o pubertad precoz.

Palabras clave: McCune-Albright, displasia fibrosa, hipófisis.

# NE07. INSULINOMA MULTIPLE COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE NEM 1. Caso Clínico. Figueroa Luis, García Franklin, González Miriam, Corzo Gabriela, Hernández Evelyn, Agostini Maria I, Cano Raquel, Zavala, Laura, Tromp Yelitza, Guerrero Jennifer.

**Objetivo:** Síndrome con herencia autosómica dominante, con alta penetrancia, caracterizado por la presencia de neoplasia en al menos dos diferentes tejidos endocrinos (Paratiroides, Tej. Entero-pancreático e Hipófisis).

Caso clínico: Paciente femenina de 23 años de edad, quien consultó por presentar 2 años previos a ingreso, conducta inapropiada, asociándose 18 meses luego síntomas neuroglucopénicos autonómicos. Examen físico: Paciente recibiendo infusión con solución dextrosa, con IMC calculado en 28kg/m2, Discreta acantosis nigricans, bradipsiquia y bradilalia, sin focalización neurológica. Paraclínicos: Prueba de ayuno: Glucemia 19mg/dL, insulina 33,72 uUI/mL, Prolactina 62,6 ng/mL, Calcio: 11mg/dL, Fosforo:

3,3mg/dL PTH: 160 pg/mL. Ecoendoscopia DS: Múltiples lesiones de aspecto ecográfico compatibles con Tumores Neuroendocrinos en proceso uncinado, cabeza, cuerpo y cola pancreática. PAAF asistida: Tumores neuroendocrinos bien diferenciados en cabeza, cuerpo y unión del cuello con cuerpo. RMN cerebral con gadolinio: Imagen hiperintensa, heterogénea, en area selar, con convexidad hacia el seno esfenoidal. Ultrasonografía de tiroides y paratiroides: glándula tiroides normal, 2 imágenes sospechosas de hiperplasia paratiroidea. Densimetria ósea: osteopenia axial y periférica. Tratamiento médico y quirúrgico: pancreatectomía total con conservación de píloro más paratiroidectomía subtotal por paratiroides superiores no localizadas. Manejo

de insuficiencia pancreática endocrina y exocrina con seguimiento estricto bioquímico.

**Conclusiones:** El síndrome de NEM1 es producido por mutaciones en cualquiera de los exones del gen MEN1, está relacionado a varios tumores endocrinos y no endocrinos con

grados variables de frecuencia de asociación. El caso expuesto presenta las manifestaciones clásicas de este síndrome de manera símple sin contexto familiar positivo.

**Palabras clave:** MEN-1, MENIN, hiperparatiroidismo primario, insulinoma múltiple.

## NE08. HIPERINSULINISMO MONOGÉNICO: SÍNDROME HIPERINSULINEMIA – HIPERAMONEMICA POR MUTACIÓN DE NOVO DEL GEN. GLUD-1. A propósito de un caso.

Mary Daniela Parra, Greys Álvarez, María Esperanza Velásquez, Marlyn Figueroa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños JM De los Ríos. Caracas – Venezuela.

Objetivo: El hiperinsulinismo monogénico (HIM) representa un grupo de alteraciones clínicas heterogéneas, causa frecuente de hipoglicemia severa persistente originadas por mutaciones de gen único. El hiperinsulinismo hiperamonemico (HI/HA) es la segunda causa más común. El diagnóstico se basa en encontrar hipoglucemia hiperinsulinemica asociada a hiperamonemia, originándose en mutaciones activadoras de la glutamato deshidrogenasa, 80% de novo, y 20% por herencia autosómica dominante.

Caso clínico: Lactante masculino, 18 meses, con primer episodio convulsivo a los 2 meses. Evidencian durante esta glicemia 18 mg/dl. Posterior a corrección presenta nueva convulsión, constatándose durante esta glicemia 22 mg/dl, Insulina: 60.5mUI/ml, Amonio: 226 umol/l. Se plantea diagnóstico de HI/HA; inicia diazóxido 12mg/

kg/día lográndose control glucémico sin presentar nuevas convulsiones. Se solicitan test de descarte para glucogenosis tipo III y IB-C siendo negativos y estudio molecular que reporto mutación heterocigota de Novo del Gen GLUD1 en exón 12 compatible con HI/HA. Actualmente con manejo nutricional y diazoxido 14mg/kg/día, persiste hiperamonemia leve, permanece anictal con adecuado desarrollo pondoestatural y control glucémico. Muestra retraso psicomotor.

**Conclusiones:** Se destaca la importancia del diagnostico y tratamiento precoz de HI/HA, para el inicio del tratamiento adecuado a fin de disminuir el daño cerebral secundario a la hipoglicemia y realizar consejo genético.

**Palabras Claves:** Hiperinsulinemia – Hiperamonemica, convulsiones, gen GLUD 1, mutaciones.

#### NE09. DIABETES INSÍPIDA EN PEDIATRÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Maracelly Mederico, Marcos M. Lima, Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Yajaira Briceño.

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

**Objetivo:** Presentar el caso de un pre-escolar con diagnóstico de diabetes insípida.

Caso clínico: Pre-escolar masculino de 3 años 7 meses sin antecedentes patológicos conocidos, quien posterior a caída de su propia altura presenta aumento de volumen no doloroso en región occipital de 6 cm de diámetro, concomitantemente polidipsia, poliuria y nicturia. Es llevado a mesa operatoria con el hallazgo casual de LOE en región occipital. Al examen físico se evidencia un peso 14,3 Kg (P25) talla: 95 cm (10-25) FC: 89 lpm. Normocéfalo, con cicatriz post-quirúrgica en región occipital de 5 x 5 cms, sin cambios de coloración. Resto de la exploración normal. Laboratorio: sodio: 147mEq/L, potasio:3,2 mEq/L. Densidades urinarias seriadas: 1000, 1001, 1002, con un gasto urinario de 8,7 cc/Kg/hora. La Biopsia de LOE región occipital reporta neoplasia mesenquimal maligna indiferenciada, probable tumor de células gigantes. Inmunohistoquimica: Histiocitosis de células de langerhans

positiva para CD1a y S100.

Conclusión: La histiocitosis es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una proliferación anormal de células del sistema monocítico macrofágico. Afecta a niños entre 2 y 5 años de edad. Las manifestaciones clínicas son variadas, dependiendo del órgano o sistema afectado; según el compromiso sistémico se pueden considerar tres entidades diferentes: el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe. La Enfermedad de Hand-Schüller-Christian es la forma crónica, y cursa con la tríada clásica de lesiones craneanas, exoftalmos y diabetes insípida debida a lesiones del cráneo que afectan la hipófisis posterior, el túber cinereum o el hipotálamo. La enfermedad multisistémica debe ser tratada con quimioterapia, siendo alta la tasa de respuesta al tratamiento, sobre todo si el diagnóstico es exacto y oportuno.

Palabras Claves: Diabetes insípida, Histiocitosis, Poliuria.

# NE10. VALORACION DE LA FUNCION SOMATOTROPA EN PERIODO DE TRANSICION. REPORTE DE 11 CASOS.

Minerva Licha, Gavis Palmucci, Sergio Rojas, Gabriel Barroso.

 $\label{thm:control} \textit{Unidad Nacional de Endocrinología y Metabolismo}. \textit{Hospital Central del IVSS "Dr. Miguel P\'erez Carre\~no"}. \textit{Caracas, Venezuela}.$ 

**Objetivos.** Identificar la frecuencia de presentación del déficit de HC y alteraciones metabólicas asociadas a este déficit en nuestros casos de DHCCI que arribaron a PT.

**Métodos.** Estudio retrospectivo y descriptivo con revisión de historias clínicas de 11 adolescentes con DHCCI que entraron en PT entre enero 2009 y diciembre 2011, evaluados bajo los criterios de nuestro protocolo.

**Resultados.** Se evaluaron 11 casos: 3 Femeninos y 8 Masculinos con edades promedio de 17 – 18 años. El 81,8% eran déficit aislados de HC y el 18,2% déficits múltiples

pituitarios. Los niveles de IGF-1 estuvieron por debajo del rango de referencia para edad y sexo en 27,2% (3). Uno era déficit aislado con silla turca vacía y 2 eran déficit múltiples y orgánicos. Se catalogaron con déficit permanente. El THI se realizo en 8 casos, todos con déficit aislado: 3 eran orgánicos y 4 idiopáticos. En el 100% de los casos el pico de HC fue > 6 ng/mL se catalogaron como déficit transitorio. En el 54% (6) se identifico alteración anatómica. Se realizo densitometría ósea en 8 casos siendo normal en 7. La glicemia, insulina, perfil lipídico, IMC y circunferencia

cintura fueron normales en todos los casos. La talla adulta fue normal para la diana familiar y la población de referencia

Conclusiones. En los pacientes evaluados, los déficit múltiples y orgánicos resultaron permanentes en todos los casos y en los déficits aislados de HC el DHCCI fueron transitorio en la mayoría (88,8%). El seguimiento en el

largo plazo debe garantizarse en los déficit múltiples y orgánicos, en los déficit aislados de causa orgánica y en los déficit aislados con incongruencia en la evaluación de la función somatotropa al inicio del PT.

**Palabras clave.** Hormona de Crecimiento (HC), Periodo Transición (PT), Déficit Hormona Crecimiento de Comienzo Infantil (DHCCI), Test Hipoglicemia Insulínica (THI).

#### NE11, CONDICIÓN ACTUAL DE LOS PACIENTES CON ACROMEGALIA DEL HOSPITAL VARGAS.

Irene Stulin<sup>1</sup>, María Alejandra Aponte Farías<sup>1</sup>, Orleans Adrian<sup>1</sup>, María Alejandra Castillo<sup>2</sup>, Faezal Mehetau<sup>2</sup>, Karla Rivas<sup>1</sup>, Isis Campos<sup>3</sup>, Nadia Calles<sup>3</sup>, Marilin Cordero<sup>1</sup>, Guillermo Veitía<sup>4</sup>, Marisol Cardier<sup>5</sup>, Franklin Ablan<sup>1</sup>, María A. Correia<sup>1</sup>, Ivette Contreras<sup>1</sup>, Muriel Delgado<sup>1</sup> Vicente L.

<sup>1</sup> Adjunto Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup> Residente postgrado Endocrinología. <sup>3</sup> Laboratorio Endocrinología. <sup>4</sup> Adjunto Servicio de Gastroenterología. <sup>5</sup> Adjunto Servicio de Cardiología. Hospital de Vargas. Caracas. Venezuela.

Objetivos: El aumento de la mortalidad en la población Acromegálica se duplica al ser comparada con la población general, reduciéndose la expectativa de vida alrededor de 10 años. Las principales complicaciones son enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cerebrovasculares, así como riesgo aumentado de cáncer de colon y tiroides. Con el propósito de evaluar la condición médica actual de los pacientes del Servicio con esta entidad, se organizaron las II Jornadas de Acromegalia. Objetivo Específico: Determinar el estado bioquímico: Enfermedad Activa vs Inactiva. Evaluar la función y estructura de la tiroides. Conocer la repercusión de la enfermedad en el Sistema Cardíaco, Gastrointestinal y Esquelético. Vigilar los efectos adversos de los medicamentos. Propiciar el intercambio de vivencias entre los pacientes. Brindarles apoyo psicológico. Enfatizar la importancia del seguimiento en el buen control.

**Métodos:** Se midieron niveles de GH basal y post 75g de carga glucosada (Postprandial en los diabéticos), IGF-1, lípidos totales y fraccionados, ácido úrico, PCR, pruebas tiroideas, insulina basal, prolactina. Densitometría ósea. Se

les remitió a los Servicios de Cardiología, Gastroenterología y la Unidad de tiroides para realización de ecocardiograma, colonoscopia y US tiroides, respectivamente.

Resultados: Asistieron 10 sujetos con Acromegalia, 5 mujeres y 5 hombres, edades comprendidas entre 28 y 73 años, 70% procedentes de la localidad. 70% con enfermedad activa, 40% recibe sólo Octreotide LAR, 10% Cirugía y Octreotide LAR, 40% Cirugía, Radioterapia y Octreotide LAR, 10% Sin tratamiento (Tuvo cirugía y radioterapia). 30% tiene Diabetes mellitus, 30% Dislipidemia, 50% HTA, 20% Hiperuricemia, 10% Hipotiroidismo primario, 90% PCR cualitativa negativa, 50% Bocio, 60% Nódulos tiroideos. La mayoría manifestó efectos adversos gastrointestinales con el uso de Octreotide LAR.

**Conclusiones:** La Jornada de Acromegalia es un evento anual que nos permite detectar complicaciones y considerar la posibilidad de otras opciones terapéuticas en pacientes que no han logrado remisión.

Palabras clave: Acromegalia, Seguimiento, GH, IGF-1, Jornadas, Hospital Vargas.

#### NE12. TALLA ALTA ASOCIADA A HIPOGONADISMO CENTRAL.

Bolívar Yulimar; Díaz Laura; Huerfano Tanit; Carrillo Eduardo; Brito Sara; Carvajal Andrea; Miskiewicz Ana.

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas-Venezuela.

El hipogonadismo masculino representa una disminución de la función testicular, con baja producción de testosterona e infertilidad. La falla testicular prepuberal se caracteriza por disminución del tamaño de los testículos, pene pequeño, disminución del vello corporal, voz femenina, próstata pequeña, disminución de la libido y masa muscular. En algunos casos se presenta hábito eunucoide. Los tumores de la hipófisis afectan en mayor o menor grado la secreción de la GnRh, como consecuencia de la destrucción de las células secretoras de FSH y LH; cual sea el mecanismo involucrado, la deficiencia de GnRh o de gonadotrofinas, lleva a la aparición de hipogonadismo. Aproximadamente 1/3 de estos pacientes tienen una afectación de todas las hormonas de la adenohipófisis llamado panhipopituitarismo.

Caso clínico: Paciente de 37 años que consultó en Septiembre 2010 por falta de desarrollo sexual. Desde los 15 años notó genitales externos pequeños, ausencia de vello

axilar y pubiano y aumento de talla progresivo. Antecedentes negativos. Al examen físico: talla de 186.5 cm, peso de 84 kg, potencial genético: 161 cms; Envergadura de los brazos: 197 cms. Segmento corporal superior: 79.5 cms, Segmento corporal inferior (pubis-talón): 107 cms; Atrofia testicular (volumen de 3-4 ml), pene pequeño (6x2.2 cms) y ausencia de barba, vello axilar y pubiano. Laboratorio: testosterona sérica 0.4 ng/dl, TSH: 3.87; T3L:2.28; T4L:0.50; LH: <0.20; FSH: 3.25; Prolactina: 16.76; GH: 0.52 ng/ml. Somatomedina C: 27.4 ng/ml, cariotipo XY. RNM de hipófisis: LOE intraselar mide 34x34 mm axial.

La historia, el examen físico, datos de laboratorio y RNM, son característicos de Panhipopituitarismo secundario a Adenoma hipofisario. Actualmente paciente recibiendo tratamiento sustitutivo hormonal, en planificación quirúrgica.

Palabras claves: Talla alta, hipogonadismo, adenoma hipofisiario

### NE13. HIPERPROLACTINEMIA Y GALACTORREA ASOCIADOS A PRÓTESIS MAMARIAS. Reporte de un caso

María A Juárez T, Laura Giraldo, Miguel Anca

IVSS Hospital Dr. Domingo Luciani. Estado Miranda. Venezuela.

Caso clinico: Paciente femenino de 20 años de edad, natural y procedente de Caracas, estudiante; sin antecedentes médicos de importancia conocidos, quien acude a consulta de Endocrinología por Galactorrea espontánea, posterior a cirugía de implantes mamarios bilaterales con fines estéticos. Examen

Funcional: Menarquia 12 años. Ciclos: 4/28 eumenorreicos. Refiere uso de ACO desde hace aproximadamente un año. Niega cefalea y disminución de agudeza visual. Galactorrea bilateral espontánea y abundante, la cual apareció 7 días posterior a implantes mamarios. Examen físico: Peso:

55kg. Talla: 1.62m. IMC: 20,9 kg/m2. Presión arterial: 110/60mmHg. Fc: 80 L.P:M. Fr: 16 R:P.M. Clínicamente estable. GT: palpación normal. Se evidencia galactorrea abundante bilateral que emerge entre el dren quirúrgico. CR: Rs Cs Rs, normofonéticos, sin soplos. MV presente en ambos hemitórax sin agregados. Abdomen: DLN. Extremidades: Simétricas, sin edemas, ROT: normorrefléxicos. Campimetria por confrontación: DLN. Laboratorio: (08/08/2007) GB: 6200 x mm3. Hb: 11,1g/dl. Plaquetas: 282000x mm3. Glicemia: 91mg/dl. Creatinina: 0,9mg/Dl. Depuracion de creatinina estimada: 86,7 cc/min. Prolactina: 112,3 ng/ml. Laboratorio: 24/08/2007 TSH: 2,5 mUI/dl. T4 libre: 1,0 ng/dl. Prolactina: 128ng/dl (la paciente aun no había comenzado a recibir el Cabergolide). RM cerebral con contraste. (24/09/2007). Estudio dentro de límites normales. Se descarta patología

médica y endocrina como causante de la hiperprolactinemia, se orienta el caso a Hiperprolactinemia y galactorrea asociado a la cirugía mamaria. Se mantiene tratamiento con cabergolide, se solicita control de prolactina en 6 semanas. Laboratorio: 09/10/2007 Prolactina: 0,5 ng/dl. Paciente con evolución favorable: descenso de los niveles de Prolactina y cese de la galactorrea. Desde el punto de vista quirúrgico, se evidencia cicatriz operatoria, eutrófica, hipopigmentada, sin signos de flogosis. Omitir cabergolide; control de Prolactina en 3 meses. Laboratorio: 24/01/2008 Prolactina: 16 ng/dl. Se concluye caso como hiperprolactinemia y galactorrea asociado a implante de prótesis mamaria, con respuesta favorable a la administración de agonista dopaminergicos.

Palabras claves: Hiperprolactinemia, galactorrea, agonistas dopaminergicos.

### **NUTRICIÓN**

# Nº1. FÓRMULA ENTERAL CON ADICIÓN DE LINAZA MEJORA LA RESPUESTA GLICÉMICA EN ADULTOS SANOS.

L. Angarita <sup>1</sup>, J. López Miranda<sup>3</sup>, D. Aparicio, K. Parra<sup>1</sup>, M. Uzcátegui<sup>1</sup>, N.Reyna.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética- <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia – Venezuela. <sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Córdoba – España.

**Objetivo:** Existe un gran interés de la industria hacia los componentes alimenticios fisiológicamente activos de la linaza, además del efecto hipoglucemiante de la fibra soluble. En este trabajo se determina la respuesta glucémica de fórmulas enterales para diabéticos con adición de linaza pulverizada, en sujetos sanos.

**Métodos:** En una investigación experimental, con un diseño aleatorizado, controlado y cruzado, 10 sujetos sanos consumieron 4 tipos de alimentos: en una cantidad de 50 g de carbohidratos: la fórmula enteral polimérica para diabéticos, (FP) con (0,77g de fibra /100 ml), pan blanco (PB), solución glucosada (SG), y la fórmula nutricional con adición de fibra. (FPF), (3,33 g/100 ml.) con 10,91 g de fibra total. Las muestras de sangre fueron tomadas después de 10 horas de ayuno y a los tiempos 15, 30, 45, 60, 90, 120 min posterior a la ingesta, por lo cual se utilizaron para su análisis las pruebas ANOVA multivariante y ANOVA con muestras repetidas, considerándose significativo una p<0.05.

**Resultados:** La respuesta glucémica se observa significativamente más alta para los alimentos de referencia que para las fórmulas poliméricas, (p<0.05), el área bajo la curva fue más baja para las fórmulas nutricionales, (FP) 11245,87  $\pm$  919,83 y (FPF) (10873,87  $\pm$  839,60) que para los alimentos de referencia; (SG) 13830,75  $\pm$  1381,70 y (PB) 13274,25  $\pm$ 1708,60. No se observaron diferencias significativas (p<0.05) en la respuesta insulínica; con una media post-pandrial de 22,9900  $\pm$  (6,5) para la fórmula nutricional y 28,7300 $\pm$  (14,04), para la fórmula nutricional con adición de fibra (FPF).

Conclusiones: Se observa que la adición de linaza a la fórmula enteral mejora significativamente la respuesta glucémica, futuras investigaciones podrían indagar en el efecto de la fibra sobre el índice glucémico en éstos productos.

Palabras Claves: Respuesta glucémica, Linaza, Respuesta insulínica

### NO2. DETERMINACIÓN DE LA RESPUESTA GLICÉMICA DE UNA FÓRMULA ENTERAL PARA DIABÉTICOS EN ADULTOS SANOS.

L. Angarita <sup>1</sup>, J. López Miranda<sup>3</sup>, D. Aparicio, K. Parra<sup>1</sup>, M. Uzcátegui<sup>1</sup>, N.Reyna.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia – Venezuela. <sup>3</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba-España.

**Objetivo** La respuesta glucémica está determinada fundamentalmente por la tasa de la digestión luminal de los alimentos, por la cantidad y el tipo de carbohidratos. Existen fórmulas enterales dirigida a pacientes diabéticos en las que la respuesta glucémica aún no se ha establecido. Se plantea determinar la respuesta glucémica en adultos sanos, de una fórmula disponible en el mercado diseñada para diabéticos.

**Métodos:** En un estudio experimental, aleatorizado y controlado, 20 sujetos sanos (10 hombres y 10 mujeres) entre (16 y 25 años) consumieron aleatoriamente 2 alimentos: cada uno en una cantidad de 50 g de carbohidratos: la fórmula enteral polimérica para diabéticos y el alimento estándar (pan blanco). Las muestras de sangre fueron tomadas después de 10 horas de ayuno y a los tiempos 15, 30, 45, 60, 90, 120 min posterior a la ingesta, para esto se empleó los test ANOVA multivariante y ANOVA con muestras repetidas,

considerándose estadísticamente significativo una p<0,05. El área bajo la curva de glicemia (ABC) fue calculada para determinar la respuesta glucémica.

**Resultados:** Se expresan como la media  $\pm$  DE. El área bajo la curva fue significativamente más baja para la formula enteral 11718,20.  $\pm$  1112,38 que para el pan blanco 13269,18  $\pm$  1351,05, (p<0,001). La respuesta glucémica fue más alta para el pan blanco que para la fórmula nutricional (p<0,001).

Conclusiones: La respuesta glucémica de la fórmula enteral evaluada resultó significativamente más baja en relación al alimento de referencia, debido a que la variabilidad en éste indicador es distinta en los pacientes con diabetes, sería conveniente comparar éstos resultados en ensayos con pacientes diabéticos y no diabéticos de otros países; generando un gran aporte para futuras investigaciones. Palabras clave: Carbohidratos. Diabetes, Respuesta Glucémica.

128

# N03. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA GLICÉMICA DE DOS FÓRMULAS ENTERALES PARA DIABÉTICOS EN ADULTOS SANOS

L. Angarita <sup>1</sup>, J. López Miranda<sup>3</sup>, D. Aparicio, K. Parra1, M. Uzcátegui1, N.Reyna.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia – Venezuela. <sup>3</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba.

**Objetivos:** La tasa de la digestión luminal de los alimentos, determina en gran medida la respuesta glucémica. Específicamente la cantidad y el tipo de carbohidratos, constituyen dos factores predictores de la variabilidad en este indicador. Hipotéticamente, la composición nutricional de las fórmulas enterales para diabéticos contienen carbohidratos de absorción más lenta. El objetivo de este estudio fue comparar la respuesta glucémica en adultos sanos, de dos fórmulas disponibles en el mercado diseñada para diabéticos.

**Métodos:** El tipo de investigación es experimental, con un tipo de estudio aleatorizado y controlado de 10 sujetos sanos (5 hombres; 5 mujeres) (entre 25 y 38 años), quienes consumieron aleatoriamente 4 alimentos: cada uno en una cantidad de 50 gramos de carbohidratos: dos fórmulas enterales poliméricas para diabéticos de distinta formulación (FA); (FB); además de dos alimentos de referencia: pan blanco (PB), y la solución glucosada (SG). Las muestras de sangre fueron tomadas después de 10 horas de ayuno y a los tiempos 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos posterior a la ingesta, empleándose como pruebas comparativas

ANOVA multivariante y ANOVA con muestras repetidas, considerándose significativo una p<0,05. El área bajo la curva de glicemia, fue calculada para determinar la respuesta glucémica.

Resultados: Se expresan como la media±DE. El área bajo la curva de las fórmulas enterales fue significativamente (p<0,001) más baja 11278,12±979,3 (FA) y 12980,9375±1073,56. (FB) al comparadas con los alimentos de referencia: (PB) 13464,375±1788,24 y (SG) 13850,1563±1282,4015. La respuesta glucémica fue más alta para los alimentos de referencia que para las fórmulas nutricionales (p<0,001); sin diferencias significativas entre estas. (p>0,002). Conclusiones: Las fórmulas enterales evaluadas resultaron con una respuesta glucémica más baja que los alimentos de referencia, sería de interés indagar en estudios posteriores indicadores como el índice glucémico y la carga glucémica de estas fórmulas, además de realizar estas comparaciones entre pacientes diabéticos.

Palabras claves: Diabetes, Respuesta Glucémica, Fórmulas Enterales

# N04. EFECTO DE LA ADICIÓN DE FIBRA SOBRE LA CARGA GLICÉMICA EN FÓRMULAS ENTERALES PARA DIABÉTICOS

L. Angarita <sup>1</sup>, J. López Miranda<sup>3</sup>, D. Aparicio, K. Parra<sup>1</sup>, M. Uzcátegui I, N.Reyna.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia – Venezuela. <sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Córdoba.

**Objetivo:** El consumo de carbohidratos simples, y una carga de fibra disminuida, se relacionan con

un riesgo mayor de diabetes. La carga glucémica está constituida por el índice glucémico y

la cantidad de carbohidratos del producto. Se pretende comparar el efecto de la adición de

fibra sobre la carga glucémica de una fórmula enteral, para diabéticos en sujetos sanos.

**Métodos:** En un estudio experimental, aleatorizado y cruzado, de 10 voluntarios sanos entre (23 y 38 años); consumieron aleatoriamente 4 tipos de alimentos: cada uno en una cantidad de 50 g de carbohidratos: la fórmula enteral polimérica para diabéticos (FN), el alimento estándar (pan blanco) (PB), solución glucosada (SG), y la fórmula nutricional para diabéticos con adición de fibra (FNF) en una proporción de 3,33g/100 ml. Las muestras fueron tomadas después de 10 horas de ayuno y a los tiempos 15, 30, 45, 60,

90, 120 min posterior a la ingesta, para su análisis se utilizaron ANOVA multivariante y ANOVA con muestras repetidas, considerándose significativo una p<0,05. La carga glucémica fue determinada dividiendo el IG (índice glucémico) de las fórmulas por 100 y después, multiplicando el resultado por el contenido de carbohidratos.

**Resultados** La carga glucémica fué mas alta para pan blanco que para cada una de las fórmulas nutricionales, (24,08±3,35); sin diferencia significativa (p> 0,05), con un valor de (23, 89±3,22) para la (FN) y (22,98±2,52) para la fórmula nutricional enriquecida con fibra. (FNF)

**Conclusiones:** La adición de fibra a la fórmula enteral no afecta significativamente la carga glucémica; futuras investigaciones podrían indagar sobre una proporción de fibra mayor.

Palabras clave: Fibra, Carga Glucémica, Carbohidratos

#### SUPRARRENALES. CORTICOSTEROIDES

### SC01. PACIENTE MASCULINO PORTADOR DE UN FEOCROMOCITOMA E HIPERALDOSTERONISMO, A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

Majorie Villalobos, Dávila Darling, Miguel Sánchez, Luna Magd, Lilia Uzcategui.

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

**Objetivo:** Presentar caso clínico en masculino con adrenalectomía izquierda por feocromocitoma, con hipertensión arterial e hipokalemia persistente posterior a la cirugía. Se hace revisión de la literatura.

Caso Clínico: Masculino de 44 años de edad, hipertenso de más de 20 años de evolución quien consulta por presentar debilidad muscular que afecta las cuatro extremidades, sudoración nocturna, palpitaciones y cifras tensiónales

elevadas de difícil manejo de cuatro meses de evolución. Antecedentes patológicos: Diabetes mellitus tipo 2 (3 meses de evolución). Antecedentes Familiares: madre con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica. Examen físico: PA: 140/110mmHg, acantosis nigricans, obesidad abdominal, fuerza muscular 4/5 simétrica. Paraclínica: Glicemia: 79 mg/dL, ACTH: 4,6 pg/mL, Cortisol am: 5,8 µg/dL, Cortisol pm: 4,8 µg/dL Acido Vanililmandélico: 75,37 mg/24h (VR: 0,5-12 mg/24H). Na+:

147mEq/L, K+: 2,8mEq/L . RMN Abdominal: LOE suprarrenal izquierdo, con realce tras gadolinio. Estudio gammagráfico que evidencia hipercaptación suprarrenal izquierda compatible con lesión MIBG captante. Se práctica adrenalectomía izquierda, inmunohistoquímica reporta Feocromocitoma suprarrenal inmunoreactivo a vimentina y a los marcadores de diferenciación neuroendocrina: Enolasa especifica de neurona (NSE), cromogranina-A y PGP 9.5. Evolución clínica tórpida persiste elevación de presión arterial e hipokalemia, se repite

TAC Abdominal reporta LOE suprarrenal Derecho con MIBG negativo. AVMA 5,78mg/24h. Renina 1ng/mL/h, Aldosterona 15ng/dl.

**Conclusión:** La coexistencia de feocromocitoma y hiperaldosteronismo es infrecuente, reportándose pocos casos en la literatura. Su asociación se explica por simple coincidencia, factores genéticos y/ o por efectos paraneoplasicos del tumor. **Palabra claves:** feocromocitoma, hiperaldosteronismo, tumor suprarrenal.

### SC02. HIPOKALEMIA SEVERA ASOCIADA A HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO A PROPOSITO DE UN CASO.

Carvajal Andrea, Huérfano Tanit, Licon Carmen, Vargas Jean, Díaz Laura, Bolívar Yulimar, Ramírez Maricela.

Servicio de endocrinología y enfermedades metabólicas, Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" Caracas. Venezuela.

**Objetivo:** El hiperaldosteronismo primario (HP) engloba a un grupo de desordenes en donde existe una producción elevada de aldosterona, no dependiente del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y no suprimible por una carga de sodio, que genera como consecuencia supresión de renina plasmática, retención de sodio y excreción de potasio, hipertensión arterial y daño cardiovascular. Las causas más comunes, son la hiperplasia suprarrenal bilateral (60%) y el adenoma suprarrenal (35%).

Caso Clínico: Paciente femenino de 47 años de edad con antecedente de HTA e hipokalemia de larga data (aprox 15 a) en tratamiento regular con espironolactona, amlodipina y ramipril, quien en el último año ha presentado episodios de parestesias y parálisis muscular por hipokalemia razón por la cual es referida para estudio. Durante su ingreso se realizan estudios Paraclínicos cuyos resultados evidencian hiperfunción cortical de glándulas suprarrenales caracterizados por nivel de potasio en 2,3 mEq/l, Aldosterona basal en 479 pg/ml (40-310), renina 5,9ug/ml (4,4-46) se realiza

test confirmatorio de supresión de aldosterona con solución fisiológica con resultado positivo para hiperaldosteronismo; se realiza estudio de resonancia magnética con contraste de glándulas suprarrenales en donde se evidencia aumento de tamaño de glándula suprarrenal derecha de 3,5 por 2 cm. Se inicia tratamiento con suplementos de potasio de liberación prolongada vía oral v espironolactona logrando mantener niveles de potasio en rangos normales. Se presenta caso a servicio de urología para resolución quirúrgica, realizándose adrenalectomía derecha, con normalización postoperatoria en los controles de potasio, aldosterona, renina y presión arterial. El hiperaldosteronismo primario está catalogado como la principal causa endocrinológica de hipertensión arterial siendo la variante hipokalemica la de menor frecuencia de los casos con el 23 %. Solamente los casos de patología unilateral de la glándula suprarrenal son susceptibles de tratamiento quirúrgico y mejoría completa de cuadro clínico.

**Palabras clave:** aldosterona, hiperaldosteronismo primario, hipertensión arterial, hipokalemia.

### SC03. HIPERCORTISOLISMO ENDÓGENO, A PROPÓSITO DE UN CASO

Mederico Maracelly, Villarreal Yuraima, Uzcategui Lilia

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

**Objetivo:** Presentar caso clínico de femenino portadora de hipercotisolismo endógeno.

Caso Clínico: Femenino de 42 años con inicio de enfermedad actual de 1 año de evolución caracterizado por aumento de peso (8Kgs aprox.) hasta la obesidad con predominio de distribución centrípeta de la grasa, cefalea, edema generalizado, cara de luna llena, cuello con cojinete adiposo lateral, polidipsia vespertina, estreñimiento, caída del cabello, hirsutismo y poliartralgias. Antecedente de HTA hace 2 años, sin adecuado control. Al examen físico: TA: 120/80mmHg, Peso: 68kg, Talla: 1.58 cms, IMC: 27.3 kg/m2sc, CC: 98cms, facies abotagadas, hipertricosis e hirsutismo moderado (áreas facial, sacra y antebrazos), almohadillado región supraclavicular, con prótesis mamarias, Abdomen globoso con estrías rubras, miembros inferiores hematomas dispersos, edema generalizado. Paraclínicos: Glicemia Basal: 84mg/dL, Glicemia PP: 94mg/dL, Insulina Basal: 8,05mIU/mL; Insulina PP: 26,45UI/mL; Sodio: 142mEq/l, Potasio: 4,1mEq/l, CT: 318,7mg/dL, HDLc:37,1mg/ LDLc:254,7mg/dL, TG:134,5mg/dL, T4L:1,34ng/ dL, TSH:0,59uU/mL, TT:0,095ng/mL; Rx Torax: Signos

cardiopatía hipertensiva. Test de HTA: 108/75mmHg. ECO renal: Microlitiasis Renal Bilateral. Determinación de Cortisol am: 26.3 µg/dL y Cortisol pm: 21.4 µg/dL. Ante la pérdida del ciclo circadiano solicita Cortisol Urinario: 632µg/24h (VR: <124 µg/24h). Prueba de supresión con 1mg de dexametasona: Cortisol 28,7 µg/dL (VR: 8,7-22,4 µg/dL), ACTH: 0,01 pg/mL; Prueba Supresión de dexametasona dosis bajas: Cortisol am: 32,1 µg/dL; y con altas dosis: 25,9 ug/dL. Se Realiza RMN de abdomen: Tumoración en glándula adrenal derecha (Adenoma 3.7cm). DXA T-score columna: -2.8 y cadera:-1.9. Se programa Resolución Quirúrgica.

Conclusiones: La mayoría de los tumores de la glándula suprarrenal son funcionantes y se presentan clínicamente como síndromes de hiperfunción. Los adenomas de corteza constituyen 36% de los incidentalomas, son productores de cortisol, con valores de ACTH disminuidos, lo cual causa atrofia de la corteza adrenal no afectada, estableciéndose el diagnóstico Sindrome de Cushing independiente de ACTH.

Palabras Claves: Hipercotisolismo Endógeno, Sx Cushing, Hipertensión.

#### **TIROIDES**

#### T01. EVALUACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN PACIENTES CON ACROMEGALIA.

María Alejandra Aponte Faría, Franklin Ablan-Candia, Irene Stulin, María A. Castillo, Faezal Mehetau.

Servicio de Endocrinología. Hospital de Vargas. Caracas. Venezuela.

Los acromegálicos tienen mayor prevalencia de trastornos de la tiroides, particularmente de bocio nodular no tóxico y carcinoma. Estudios reportan asociación entre el volumen de la glándula y la duración o actividad de la enfermedad. La exposición sostenida a IGF-1 parece jugar un rol importante en el aumento de tamaño y el desarrollo de cáncer en estos pacientes. El tejido tiroideo expresa tanto receptores de GH como de IGF-1, estableciéndose posibles acciones paracrinas-autocrinas locales. Se conoce además el efecto sinérgico de la interacción TSH/IGF-1. El propósito de nuestro trabajo fue evaluar la función y morfología de la tiroides en pacientes con Acromegalia referidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas de Caracas.

**Objetivos:** Determinar la función de la tiroides. Establecer antecedentes personales y/o familiares de enfermedad tiroidea. Describir la morfología de la tiroides en términos de volumen, econatrón, y presencia de nódulos.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo. Se midieron niveles de TSH, T4 libre, Anticuerpo antiperoxidasa, Anti-

tiroglobulina, Insulina basal, GH e IGF-1 basal y post supresión con carga glucosada, con técnica de quimioluminiscencia en una serie de 10 pacientes con Acromegalia. Se clasificaron en 2 grupos: Enfermedad activa (n=7) vs inactiva (n=3), según los criterios estandarizados. Se les realizó US tiroideo con efecto doppler, por el mismo operador y equipo. Se realizó PAAF de lesiones sólidas o mixtas mayores de 1 cm o sospechosas de malignidad.

Resultados: 90% de los pacientes tuvieron TSH normal. 20% presentó anticuerpos antitiperoxidasa positivos, uno de ellos (10%) con hipofunción asociada, y ecopatrón sugestivo de tiroiditis crónica. 80% tuvo T4 libres normales. La prevalencia de bocio (Volumen >16cc) fue del 50%. 60% presentó nódulos. Conclusión: En esta pequeña serie encontramos que la función de la tiroides en la Acromegalia es predominantemente normal, mientras que su estructura está alterada por la presencia de nódulos.

**Palabras clave:** Acromegalia, Tiroides, Ultrasonido, Hormona de Crecimiento, IGF-1.

## T02. CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, PERÍODO 2000-2010

Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Maracelly Mederico.

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

**Objetivo:** Conocer las características clínicas y demográficas del cáncer de tiroides en pacientes pediátricos del IAHULA, patología poco frecuente en este grupo etario.

**Métodos:** Serie de casos. Se revisaron 13 historias de pacientes pediátricos con cáncer de tiroides, 7 tenían información completa. Se evaluó: procedencia, sexo, edad, hallazgos clínicos y ecosonográficos, resultados de punción aspiración con aguja fina (PAAF), tratamiento seguido y continuidad en la consulta.

Resultados: El 42,5% provenían del estado Zulia, 28,5% de Mérida, 14,2% de Barinas y Táchira. El 85,7% eran de sexo femenino, con una edad promedio de 14,5 años y un rango de 13 a 17 años. La presentación más común fue bocio uninodular (71,4%), seguido de multinodular (28,5%). La función tiroidea estaba disponible en 6 pacientes, 4 tenían eufunción y 2 hipofunción. La PAAF estaba registrada en 3 pacientes, 2 eran sugestivas de malignidad. El ecosonograma fue orientador de malignidad en 3 pacientes (hipervascularización

y nódulos sólidos). Se realizó tiroidectomía total en 6 casos y parcial en uno, este último ameritó reintervención. El tiempo entre diagnóstico y cirugía fue de 1,7 meses. Los resultados histopatológicos fueron carcinoma papilar en 5 pacientes (1 microcarcinoma, 2 mínimamente invasores y 2 invasores con metástasis a ganglios), carcinoma folicular en uno y mixto en un paciente. El 71,4% recibieron terapia ablativa con 150 mCi de radioiodo, aproximadamente tres meses luego de la cirugía. Se dio terapia supresiva con levotiroxina a 85,7% de los pacientes, y hubo una alta tasa de abandono de la consulta. Conclusión: La mayoría de los pacientes de esta muestra procedían de estados vecinos de Mérida, de sexo femenino y cursaban con bocio uninodular eufuncionante. La PAFF se registró en menos de la mitad de los pacientes. La conducta más frecuente fue tiroidectomía total más radioyodo y terapia supresiva. Predominó el carcinoma papilar, como se describe en otras series.

Palabras claves: cáncer de tiroides, niños, tiroidectomía total.

## T03. CARACTERISTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y EVOLUCIÓN DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, AÑOS 2003 AL 2010.

Vielma Marly, Benitez Isabel, Paoli Mariela, Zerpa Yajaira

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

**Objetivos:** Describir las características clínicas, el manejo y la evolución del carcinoma de tiroides en adultos.

**Métodos:** En un estudio descriptivo, se revisaron las historias de los pacientes con Cáncer de Tiroides que acudieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A), en el periodo 2003-2010. Se registraron género, edad, procedencia, diagnóstico de ingreso, resultados de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y ultrasonido, extensión de tiroidectomía, terapia con radioyodo, tipo histopatológico, terapia supresiva con levotiroxina, resultados de tiroglobulina y recidivas. Se investigaron asociaciones entre las variables.

Resultados: Hubo 148 casos de carcinoma de tiroides. La

edad promedio fue de 44 años y el grupo más afectado fue el de 40 a 49 años (27,7%), predominó en el sexo femenino 122 (82,4%) con una relación 4:1. El 48,7% se presentó con Bocio Multinodular (BMN) y el 44,7% con uninodular, la mayoría en eufunción tiroidea (73,2%). El resultado de la PAFF estuvo disponible en 74 pacientes y fue positiva en el 47,3%; el ultrasonido se registró en 71 pacientes y el 54,9% tuvieron nódulo sospechoso. Se practicó tiroidectomía total en el 89,5% de los casos, resultando la mayoría con variedad papilar, 124 (81,6%), seguido por folicular en 18 (11,8%) y medular y anaplásico en 3 casos cada uno. El 91,3% recibió terapia con radioyodo y el 64,8% terapia supresiva con levotiroxina. Hubo

seguimiento adecuado en 57 pacientes, de los cuales 18 (31,5%) presentaron recidiva; ésta se asoció con el sexo masculino, el tipo folicular, la falta de supresión de TSH y los niveles altos de tiroglobulina.

Conclusión: Las características clínicas, el manejo y la evolución de este grupo de pacientes con carcinoma de

tiroides es similar al reportado en la literatura, excepto por una presentación más frecuente con BMN. Es necesario realizar un adecuado registro de las evaluaciones y del seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: Carcinoma tiroides. Clínica. Tratamiento. Evolución.

### T04. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PUNCIÓN POR AGUJA FINA DE LA TIROIDES Y DEL CORTE CONGELADO EN PACIENTES INTERVENIDOS EN L.U.M.A.I.M., BARCELONA.

Patricia Ledwith, Rosa Elena Jaramillo, Miguel Bracho, Argimiro Rodríguez, César Pacheco, Luis Vásquez, Camilo Vivas, Eduardo Benavides, Grace Socorro, Cira De Freitas.

Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Barcelona- Anzoátegui. Venezuela.

**Objetivos:** Determinar la sensibilidad y especificidad de la punción por aguja fina (PAF) del tiroides y del corte congelado (CC) en pacientes intervenidos en la Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer con diagnóstico de patología nodular de tiroides en el período comprendido entre los años 2006 a 2010 inclusive.

**Métodos:** Se revisaron los historiales de 222 pacientes tratados quirúrgicamente en esta institución, en el período comprendido entre 2006 a 2010, de los cuales 63 presentaron diagnóstico definitivo de cáncer, y se recolectó la información referente a los resultados de la punción por aguja fina y corte congelado, manifestaciones clínicas, y otros estudios complementarios realizados. Se determinó la sensibilidad y especificidad de cada uno de estos métodos.

**Resultados:** En esta muestra la técnica de PAF mostró una alta sensibilidad (76,2%) para la detección de cáncer papilar

de tiroides, y también una alta especificidad (98,8 %). La sensibilidad de la técnica de corte congelado fue de 80%, discretamente mayor que la de la PAF y la especificidad de 97%, similar a la de la PAF. Con respecto al valor predictivo positivo, éste fue de 96% para la PAF, y de 93% para el corte congelado. El valor predictivo negativo fue de 88,7 % para la PAF, y de 91% para el corte congelado.

Conclusiones: Tanto la PAF como el CC son métodos diagnósticos que presentan una alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en el diagnóstico del paciente con patología nodular del tiroides. Estos métodos diagnósticos son complementarios y útiles en momentos clínicos distintos.

**Palabras claves:** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, punción por aguja fina de tiroides, corte congelado, cáncer papilar de tiroides.

### T05. COMORBILIDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON CANCER DE TIROIDES TRATADOS EN LA UNIDAD DE MASTOLOGIA Y ATENCION INTEGRAL A LA MUJER.

Patricia Ledwith, Rosa Elena Jaramillo, Miguel Bracho, Argimiro Rodríguez, César Pacheco, Luis Vásquez, Camilo Vivas, Eduardo Benavides, Grace Socorro, Cira De Freitas.

Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Barcelona-Azoategui. Venezuela.

**Objetivos:** Determinar si existe patología tiroidea benigna asociada, en los pacientes tratados quirúrgicamente por cáncer de tiroides.

**Métodos:** Se revisaron los historiales de 222 pacientes tratados quirúrgicamente en esta Institución, en el período comprendido entre 2006 a 2010, de los cuales 63 presentaron diagnóstico definitivo de cáncer, y se recolectó la información referente al número de pacientes con cáncer de tiroides que tenían otra patología nodular benigna, sus manifestaciones clínicas, y estudios complementarios.

Resultados: Se encontró 54 % de los pacientes con diagnóstico único por Anatomía Patológica de cáncer. En esta población se encontró que 36 % de los pacientes presentaban un diagnóstico benigno adicional, y 10 %, presentaban dos diagnósticos benignos adicionales, para un total de aproximadamente 46 % de pacientes que presentaba cáncer y otra u otras patologías

tiroideas benignas. El diagnóstico más frecuentemente asociado fue tiroiditis linfocítica crónica. La presentación morfológica del bocio en pacientes con cáncer fue bocio multinodular en 52 %, y bocio uninodular en 48%.

Conclusiones: En esta población existe un porcentaje alto de comorbilidad tiroidea benigna, con casi la mitad de los pacientes con cáncer de tiroides y otra u otras patologías tiroideas benignas. Tomando en cuenta esta serie, ante el estudio de pacientes con bocio multinodular, debe siempre considerarse la presencia de más de una patología tiroidea, lo que en algunos casos dificulta el diagnóstico clínico, ya que se pueden superponer las manifestaciones clínicas de las distintas entidades

Palabras claves: Comorbilidad tiroidea, patología nodular benigna, cáncer de tiroides, bocio multinodular, nódulo propósito.

# T06. CANCER DE TIROIDES. 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA Y ATENCIÓN INTEGRAL A LA MUJER. BARCELONA. EDO ANZOÁTEGUI. VENEZUELA.

Rosa Elena Jaramillo, Patricia Ledwith, Eduardo Benavides, Miguel Bracho, Argimiro Rodríguez, César Pacheco, Luis Vásquez, Camilo Vivas, Grace Socorro, Cira De Freitas.

Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Barcelona. Edo Anzoátegui. Venezuela.

**Objetivos:** Conocer la frecuencia del cáncer de tiroides en pacientes intervenidos quirúrgicamente por patología nodular tiroidea entre los años 2006-2010 en nuestra Institución describiendo la forma de presentación, tipo histológico, y estadificación tumoral de acuerdo al sistema de estadificación TNM

Métodos: Estudio descriptivo longitudinal obtenido mediante

revisión de historias clínicas de 222 pacientes operados por patología nodular tiroidea en el período 2006-2010.

Resultados: En esta serie, 63 pacientes (28%) tenían cáncer de tiroides, de los cuales 90% eran mujeres, y la edad promedio fue de 48,9 años, con rango entre 28 y 85 años. La presentación del bocio fue multinodular en 52%, uninodular en 48%, y 76% estaban eutiroideos. El tipo histológico más frecuente de

carcinoma fue el papilar (84%) seguido del folicular (13%), y los de células de Hürthle y anaplásico, ambos en 1,5%. Resultaron microcarcinomas, (tamaño menor a 1cm), el 9,5% de esta serie. La estadificación del cáncer de tiroides de acuerdo al sistema TNM correspondió en 62%, 19%, 11%, y 8% a los estadios I, III, II y IV respectivamente.

Conclusiones: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina

más frecuente, y nuestros resultados son similares a los reportes mundiales con respecto a la mayor incidencia del cáncer tiroideo en mujeres, predominio del cáncer papilar sobre los otros canceres, y la estadificación TNM, sin embargo, tenemos una alta frecuencia de cáncer tiroideo en relación a otras series.

**Palabras claves:** Patología nodular tiroidea, cáncer de tiroides, cáncer papilar, microcarcinoma, estadificación TNM.

# T07. PATOLOGIA NODULAR TIROIDEA. 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE MASTOLOGÎA Y ATENCION INTEGRAL A LA MUJER. BARCELONA. EDO ANZOATEGUI. VENEZUELA

Rosa Elena Jaramillo, Patricia Ledwith, Miguel Bracho, Argimiro Rodríguez, César Pacheco, Luis Vásquez, Camilo Vivas, Eduardo Benavides, Grace Socorro, Cira De Freitas.

Unidad de Mastología y Atención Integral de la Mujer, Barcelona, Edo Anzoátegui, Venezuela.

**Objetivos:** Conocer las características clínico-patológicas de la enfermedad nodular tiroidea en los pacientes intervenidos quirúrgicamente entre los años 2006 a 2010 en la Unidad de Mastología y Atención Integral de la Mujer.

**Métodos:** Estudio descriptivo longitudinal realizado mediante la revisión de las historias clínicas de 222 pacientes operados en nuestra Institución por patología nodular tiroidea, agrupados en relación a sexo, edad, estatus funcional, realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF), intervención practicada, resultados de Anatomía Patológica en todos los casos, y las complicaciones postoperatorias más frecuentes.

**Resultados:** En esta serie el 93,6% de los pacientes fueron femeninos, la edad promedio fue de 48,6 años, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y la cirugía previa de tiroides ambos fueron de 6,31%, y los antecedentes de irradiación al cuello de 0,9%. La presentación clínica más frecuente fue bocio multinodular (BMN) en 52,8%, y 78,38% de esta serie estaban eufuncionantes. A un 86,9% se

le realizó PAAF ecoguiada categorizada por la clasificación de Bethesda (2009), la mayoría de las veces analizada por 1 citotecnólogo al momento de la punción. Las biopsias definitivas fueron benignas en 72% de los pacientes, con 52% de hiperplasia nodular, y 28% del total resultó con cáncer tiroideo, con predominancia del cáncer papilar (84%). Se realizó tiroidectomía total en 59,9% de los pacientes. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron hipocalcemia transitoria (6,3%), disfonía (4,9%), e hipoparatiroidismo (1,8%).

**Conclusiones:** En esta serie de 222 pacientes nuestros resultados son similares a otras series en relación a la mayor prevalencia de patología nodular tiroidea en el sexo femenino, presentación clínica, patología benigna y complicaciones postoperatorias. Sin embargo, se reporta una mayor frecuencia del cáncer de tiroides en relación a otras series.

**Palabras claves:** Patología nodular tiroidea, PAAF de tiroides, bocio multinodular, hiperplasia nodular, cáncer de tiroides, cáncer papilar.

# T08. SÍNDROME ADENOMEGALICO COMO EXPRESIÓN DE UN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES COMPLICADO CON HIPERFUNCIÓN TIROIDEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Gerardo Rojas<sup>1</sup>, Lucia Villamizar<sup>1</sup>, Yajaira Briceño<sup>1</sup>, Demian Spinetti<sup>2</sup>, José Valderrama<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Oncológica. Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

**Objetivo:** Presentar el caso clínico de un paciente masculino portador de carcinoma papilar de tiroides complicado con hiperfunción tiroidea el cual se presenta como un síndrome adenomegalico.

Caso Clínico: Se trata de paciente masculino de 37 años de edad, el cual se presenta con enfermedad actual de 5 meses de evolución aproximadamente caracterizado por aumento de volumen en región cervical derecha, de aproximadamente 5 centímetros de diámetro, no dolorosa, sin cambios de coloración ni temperatura acompañado de pérdida de peso, 12 kilogramos, sudoración profusa a predominio nocturno, palpitaciones, cansancio fácil y debilidad generalizada. Valorado por cirujano oncólogo el cual realiza exeresis de ganglio cervical encontrando al estudio histológico Carcinoma papilar de Tiroides bien diferenciado etastásico. Se realizan Últrasonido de cuello y tiroides encontrando bocio multinodular con nódulos hipoecoicos de diferentes tamaños, hipervascularizados, con ganglios cervicales derechos que impresionan metastasicos, del lado izquierdo normales, tomografía de tórax y abdominal

sin alteraciones. Laboratorio el cual reporta T4L: 2.17 pg/ml y TSH: 0.004 ugr/ml. Se inicia tratamiento con antitiroideos (metimazol) a dosis de 30 mgr cada 8 horas, betabloqueantes (propanolol) 40 mgr cada 12 horas, esteroides (prednisolona) durante 2 meses sin obtener mejoría paraclínica por lo que se agrega solución de lugol por 10 días. Permanece con medicación inicial por 6 meses hasta que se consigue estabilización hormonal preparándose para la cirugía.

Conclusión: La primera descripción de cáncer de tiroides en pacientes hipertiroideos corresponde a Sokal1 en 1954. Desde entonces varios estudios, aunque con amplias variaciones en la prevalencia encontrada de la asociación, han demostrado que la coexistencia de un cáncer tiroideo en el contexto de un hipertiroidismo no es tan infrecuente como se pensaba, y que probablemente dicha prevalencia tienda a incrementarse en las series más recientes como consecuencia de estudios más detallados.

Palabras clave: Síndrome adenomegalico. Carcinoma papilar de tiroides.

### T09. HEPATITIS MEDICAMENTOSA POR METIMAZOL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Gerardo Rojas<sup>1</sup>, Lucia Villamizar<sup>2</sup>, Isabel Perez<sup>2</sup>, Roald Gomez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de endocrinología, Hospital del IVSS "Dr. Jose G. Hernandez" Acarigua- Portuguesa, <sup>2</sup>Servicio de endocrinología Hospital "Dr. Jesús M. Casal Ramos" Acarigua- Portuguesa. <sup>3</sup>Hospital Universitario de los Andes, Mérida. Venezuela.

**Objetivo:** Presentar el caso clínico de un paciente portador de enfermedad de Graves – Basedow el cual realizo hepatitis medicamentosa asociada al uso de metimazol.

Caso Clínico: Se trata de paciente masculino de 50 años de edad, hipertenso conocido, portador de enfermedad de Graves – Basedow, de recién diagnostico, 15 días aproximadamente, en tratamiento con metimazol: 10 mgr cada 8 horas más betabloqueantes (bisosprolol) mas esteroides (deflazacort), el cual acude por enfermedad actual de 3 días de evolución caracterizado por dolor abdominal, difuso aunque a predominio de hipocondrio derecho, moderada intensidad, continuo, a diario, concomitantemente coloración amarilla de piel y mucosas, progresiva, además de alzas térmicas, no cuantificadas, atenuadas con acetaminofen, prurito generalizado, que se acentúa durante las noches, nauseas y vómitos en varias oportunidades, al inicio alimentarios luego líquidos, astenia y adinamia. A su ingreso cuenta blanca de 12300, segmentados 81%, BT: 10,83 mgr/dl, BD: 9,94 mgr/dl y BI: 0,89 mgr/

dl, TGO: 531 UI/ml, TGP: 655 UI/ml, TP: 20" y TPT: 50". Ultrasonido abdominopelvico que reporta: hepatomegalia moderada, bazo dentro de límites normales. LOE renal derecho. Valorado por gastroenterólogia sin evidencia de hepatopatía infecciosa y/o neoplasica. Se inicia tratamiento con Carbonato de Litio: 300 mgr cada 8 horas, se cambia betabloqueante a propanolol: 40 mgr cada 12 horas y reinicia esteroides vía oral. Conclusión: En la enfermedad de Graves Basedow el tratamiento del paciente para lograr la curación y/o mejoría incial de las manifestaciones clínicas de esta patología se consigue con el empleo de drogas tipo metimazol y propiltiouracilo (PTU) con muy pocos eventos adversos, no obstante un porcentaje muy pequeño (menos del 1%) presenta como complicación una colestatis intrahepatica, la cual se corrige retirando el medicamento y probando otras terapias. Por todo lo anterior se decide presentar este caso poco común.

Palabras clave: Graves Basedow, hepatitis medicamentosa al Metimazol.

### T10. PRESENTACIÓN DE CARCINOMA MIXTO PAPILAR Y FOLICULAR DE TIROIDES EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW. Caso Clínico.

Figueroa Luis<sup>1</sup>, García Franklin<sup>1</sup>, González Miriam<sup>1</sup>, Corzo Gabriela<sup>1</sup>, Hernández Evelyn<sup>1</sup>, Agostini Maria I<sup>1</sup>, Cano Raquel<sup>1</sup>, Zavala, Laura<sup>1</sup>, Tromp Yelitza<sup>1</sup>, Guerrero Jennifer<sup>1</sup>, Emperatríz Aguero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. 2 Instituto anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly", Sección de Citopatología.

**Objetivo:** La aparición simultánea de diferentes tipos de carcinomas tiroideos en un mismo paciente es muy inusual. Se han observado combinaciones de carcinoma papilar y folicular pero no se han reportado de forma conjunta con la enfermedad de Graves-Basedow.

Caso clínico: Paciente clínicamente estable, con IMC calculado en 41/m2, acantosis nigricans. Se palpa aumento de volumen en región anterior de cuello, de consistencia renitente y nódulo en lóbulo derecho. TSH: <0,004μUI/mL, T3L: 4,76; T4 L: <0,004. TgB: 287mg/dl. Ecograma tiroideo: Estado postiroidectomía subtotal. Adenomegalias en zona III izquierda. Biopsia: Carcinoma papilar bien diferenciado a tiroides, variedad folicular, localizado en itsmo y lóbulo izquierdo. Carcinoma

folicular oxifilico con infiltración capsular. Tratamiento médico y quirúrgico: tiroidectomía total + vaciamiento central. Euthyrox: 150µg/día. En espera de dosis ablativa con I131. Conclusión: Varios genes y alteraciones genéticas involucradas en la tumorogénesis de cada tipo de cáncer de tiroides han sido identificadas. Mutaciones somáticas RAS en el carcinoma folicular y re-arreglos somáticos de RET/PTC así como mutaciones TRK y BRAF, han sido identificadas en el carcinoma

papilar. El caso expuesto presenta las manifestaciones clínicas así como las paraclínicas para carcinoma mixto asociado a enfermedad de Graves-Basedow

Palabras clave: tumores mixtos, carcinoma folicular, carcinoma

papilar, enfermedad de Graves-Basedow.

#### T11. TIROIDITIS BACTERIANA POST ADMINISTRACION DE VACUNA AH1N1

Suniaga, María<sup>1</sup>; Daza, Miguel<sup>2</sup>; Hurtado, Rafael<sup>3</sup>; Penna, Salvador<sup>4</sup>, Silva Rafael<sup>5</sup>; Villarroel, Omar<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Unidad Endocrinológica CIMA. Puerto Ordaz. <sup>2</sup> Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar. <sup>3</sup>Hospital de Clínicas CECIAMB, Puerto Ordaz. <sup>4</sup> Cátedra de Fisiopatología, Universidad de Oriente. <sup>5</sup> Infectología IVSS Raúl Leoni, Puerto Ordaz. <sup>6</sup> Laboratorio de Endocrinología ED-GAR, Caracas. Venezuela.

Objetivo: La inmunología está ligada directa e indirectamente con la patología tiroidea. Un ejemplo de la forma directa la constituye la Tiroiditis, tanto en su fase aguda como crónica, por ser una de las enfermedades inmunológicas más conocida. La forma indirecta es la relación con el uso de las vacunas donde el antígeno se acopla a una especie de complejo o ayudante para darle mayor fortaleza a la medicación, por otra parte es conocido el uso de sustancias como mercurio y formol en el mantenimiento de la pureza en diferentes vacunas. Dichas sustancias interfieren en la síntesis de I. A tal propósito se presenta un caso de Tiroiditis Bacteriana posterior al uso de la vacuna contra la gripe AH1N1.

Caso clínico: Paciente femenina, 21 años, sin antecedentes personales ni familiares de algún proceso infeccioso y/o viral ni patología tiroidea alguna, quien fue vacunada con la cepa AH1N1, 24 horas antes del inicio de la enfermedad actual. Presento proceso febril, dolor en cara anterior de cuello, irradiado a región occipital y oídos, por lo cual acudió al Infectólogo,

quien observó aumento difuso de cara anterior del cuello, doloroso a la palpación y adenopatías dolorosas cervicales. La paciente se automedicó con antibióticos vía oral durante 3 días. Fue referida a cirugía, en donde se realizó punción con aguja fina. El estudio citológico reportó sustancia de fondo coloide, células foliculares aisladas, células espumosas, linfocitos, polimorfonucleares neutrófilos, con diagnóstico compatible con Tiroiditis. Ecosonograma: Glándula con aumento de tamaño, Parénquima ecomixto, propio de Tiroiditis. Laboratorio: VSG 110, CB 9300, Segm 84%, Linf 16%, Plaquetas 617.000, T4L 8 ng/dl, TSH 0,045 µU/ml, Tiroglobulina 231, AAT microsom. < 10, AAT antitiroglobulina < 20, GMG con ausencia de captación de tejido tiroideo. Resultados compatibles con Tiroiditis.

**Conclusiones.** Alertar a la población susceptible. Informar a las autoridades sanitarias como denuncia obligatoria a fin de evitar complicaciones. Dar mayor importancia a medidas preventivas que curativas.

Palabras clave: Tiroiditis Bacteriana, vacuna AH1N1.

#### T12. NEM II A. FORMAS. A DE PRESENTACION PROPOSITO DE 2 CASOS

Ortiz M, Palmucci G, González Cl, Ramírez X, Gómez P, Chacín N, Fierro E

Unidad Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". Caracas-Venezuela

CASO I. Paciente femenina de 34 años de edad, natural del Estado Guárico, procedente de la localidad, quien IEA en el año 2008, cuando presenta aumento de volumen en región anterior de cuello, a lo cual se asocia disfagia y disfonía, por lo que acude a consulta del servicio de cirugía del HMPC, solicitándose US tiroideo que reporta Bocio a predominio derecho con nódulo único de 4.8 cm, hipervascularizado con PAAF de 08/2009: "Hiperplasia Coloide Nodular". El día

24/08/10 se realiza lobectomía derecha con CC "positivo para malignidad" por lo que se completa tiroidectomía total sin vaciamiento ganglionar. La AP definitiva reportó Ca Medular, motivo por el cual es referida a nuestro servicio. Luego de varias consultas, se realizan exámenes complementarios encontrando pruebas de calcitonina negativas en 3 oportunidades, prueba de estimulación de calcitonina con gluconato de calcio negativa, CEA positivo a las 4 semanas de post operatorio que luego da negativa en el control de abril 2011, DMO con osteoporosis en columna según población de referencia (Z), y PTH intacta que se mantiene elevada en distintas oportunidades. El resto de los exámenes complementarios están dentro de límites normales (metanefrinas, TAC de cuello y abdomen con contraste).

CASO II. Paciente femenina de 29 años de edad, natural y procedente de Pto La Cruz, quien IEA hace 2 años cuando presenta aumento de volumen en región anterior de cuello, concomitante malestar general, debilidad generalizada y síntomas gastrointestinales inespecíficos asociado a dolor lumbar derecho motivo por el cual consulta a médico

privado quien indica perfil tiroideo (normal), US Tiroideo (Tiroides multinodular con múltiples adenomegalias) y TAC abdomino pélvica (LOE suprarrenal derecho), motivos por el cual es referida a Caracas al HOPM para evaluación y control. Realizan suprarrenalectomia derecha con hallazgos tanto en anatomía patológica como inmunohistoquimico positivo para feocromocitoma. Luego en octubre de 2010 realizan tiroidectomía total mas disección cervical bilateral compartimientos II al VI con hallazgos de Carcinoma Medular Multicéntrico de Tiroides.

La Neooplasia Endocrina Multilple IIA consiste en la asociación de Feocromocitoma, hiperparatiroidismo y Ca medular de tiroides. Es de herencia autosómica dominante v suele presentarse en la segunda década de la vida. El carcinoma medular de tiroides constituye 5-10% de los carcinomas tiroideos y puede presentarse de forma esporádica (75%) o en forma familiar (15%), como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple IIA. La presencia de adenopatías al momento del diagnostico es de un 15 a un 50% de los casos y las metástasis a distancia aparecen en un 20% de los casos y están en función del tamaño tumoral. Nuestras pacientes presentaron de manera común aumento progresivo de glándula tiroides, donde una además presento signos y síntomas sugestivos de feocromocitoma que se confirma en evaluaciones posteriores. La otra a pesar de estar asintomática para esta entidad, cursa con elevación sostenida de PTH lo que agregaría desde el punto de vista bioquímico diagnostico de hiperparatiroidismo.

### T13. CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES: UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Chacín N, Fierro E, Gómez P, Palmucci G, González Cl, Ortiz M, Ramírez X

Unidad Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". Caracas, Venezuela.

**Objetivos.** Describir los nuevos avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento del cáncer medular de tiroides.

**Métodos:** Se expone una revisión de la literatura actual de los nuevos avances en cuanto a protocolo diagnóstico y tratamiento del cáncer medular de tiroides.

Resultado: El cáncer medular de tiroides fue descrito por primera vez por Jaquet como un "bocio maligno con amiloide". En 1959 Hazard y cols proveen descripción histológica definitiva y se plantea su origen en las células C parafoliculares de la tiroides que derivan de la cresta neural. Corresponde al 2 a 5% de todos los casos de cáncer de tiroides. Desde el inicio de su presentación tiene alta tendencia a metastizar teniendo un curso más agresivo que el cáncer papilar o folicular. La supervivencia es intermedia entre cáncer bien diferenciado y pobremente diferenciado. Los factores pronósticos son la edad al momento del diagnóstico, el estadio TNM (AJCC 6th), los niveles preoperatorios de calcitonina y CEA. El protocolo diagnóstico consiste en determinación de enfermedad familiar Vs esporádica, calcitonina, CEA y estudios de imagen a fin de estadificar la lesión. El tratamiento es quirúrgico realizándose tiroidectomía casi total más disección ganglionar compartimiento cervical VI y lateral del cuello dependiendo de la presencia de ganglios o calcitonina preoperatoria. Para casos más avanzados se plantean tratamiento de rescate con quimioterapia (Dacarbazina, 5-fluouracilo y doxorrubicina con escasa respuesta) Radio fármacos (MIBG-I123 u octreótide con muy pobres resultados) Anticuerpos radio marcados (Acs monoclonales contra CEA, se ha utilizado para subtipos muy agresivos de CMT). Se han planteado nuevas opciones con mejores resultados: Inhibidores de Tirosin Kinasa: (Imatinib, Vandetanib, Motesanib o Sorafenib) Antifúngicos aislados a partir del Streptomyces spiroverticillatus (Tautomicina/tautomicetina) y otras drogas disponibles: Bortezomib (inhibidor de proteasomas), Ácido Valproico (inhibidor deacetilasa de histonas).

Conclusiones: El cáncer medular de tiroides es una entidad poco frecuente con un pronóstico intermedio entre cáncer diferenciado y anaplásico. El tratamiento sigue siendo quirúrgico y debe hacerse despistaje genético en familiares de primera línea del paciente índice. Se han planteado nuevas opciones terapéuticas con resultados intermedios que pueden considerarse como tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada que no sean candidatos de nuevas intervenciones quirúrgicas.

Palabras clave: Cáncer medular tiroides, diagnostico, tratamiento.

T14. SINDROME POLIGLANDULAR. TIROIDITIS DE HASHIMOTO Y OOFORITIS AUTOINMUNES.

Omidres Pérez<sup>1</sup>, Roberto Suárez<sup>1</sup>, María M. Ramírez<sup>2</sup>, Eugenia Gallego<sup>3</sup>, Francisco Carvelli<sup>1</sup>, Franklin Ablán<sup>3</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> UNEMOR, <sup>2</sup> Hospital Antonio Patricio Alcalá, <sup>3</sup> Hospital Vargas de Caracas . Venezuela.

El síndrome poliglandular autoinmune se define como una rara endocrinopatía caracterizada por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunes. Se presenta paciente femenina de 31 años de edad, diagnosticada desde el 2004 con Síndrome de Ovario Poliquístico sin embarazos previos. Inicia consulta en el año 2008 presentando obesidad grado 2, hipertensión arterial, Ferriman 8 puntos y bocio. Se medica para el control de los factores de riesgo y se encamina un estudio integral. En los exámenes iniciales se comprueba hemoglobina, calcio y fosforo normales, eutiroidea, con anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa negativos, niveles de cortisol adecuados preservando ritmo circadiano, curva de tolerancia con criterios de prediabetes. Ecosonografia tiroidea confirma bocio multinodular con nódulo dominante en lóbulo izquierdo de 1.17 x 0.88 cm. En el 2009 se realiza punción aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos informándose Tiroiditis de Hashimoto. No asiste a consulta hasta junio del 2010 refiriendo un año de amenorrea. Se realizan estudios hormonales y se detectan valores de FSH en 53,3 mUI/ml y estradiol menor de 20 pg/ml por lo que ante la sospecha de fallo ovárico precoz se decide indicar anticuerpos anti- ováricos los cuales fueron positivos certificando el diagnóstico de ooforitis autoinmune.

Los anticuerpos anti islotes, anti insulina y anti acido glutámico decarboxilasa fueron negativos. La Ooforitis autoinmune representa el 4% de las pacientes con fallo ovárico prematuro espontáneo. Puede verse asociado a la presencia de anticuerpos contra múltiples órganos endocrinos como parte de síndromes de fallo poliglandular autoinmune. Nuestra paciente presentaba bocio multinodular definido como una Tiroiditis de Hashimoto lo que confirma la afectación inmunológica de la glándula. No obstante, la asociación exclusiva de afectación inmunológica ovárica y tiroidea no está descrita dentro de las clasificaciones actuales del síndrome poliglandular autoinmune. No se ha comprobado hasta ahora en nuestra paciente implicación adrenal, paratiroidea ni estigmas autoinmunes periféricos no glandulares. Pensamos que asistimos a este caso de forma prematura y la evolución en el tiempo pudiera añadir otras evidencias autoinmunes. La causa autoinmune en la insuficiencia ovárica siempre debe rondar el pensar y el actuar de los médicos que asisten a una paciente joven con amenorrea de causa no explicada mucho más si se confirma la coexistencia de afectación tiroidea como ocurrió en este caso.

Palabras clave: ooforitis, tiroiditis de Hashimoto, síndrome poliglandular autoinmune

#### T15. LINFOMA PRIMARIO DE TIROIDES. A PROPOSITO DE UN CASO

Laura Giraldo M, Neri Carvallo, María T. Doti.

Unidad de endocrinología. Hospital "Dr. Domingo Luciani" (IVSS). Caracas, Venezuela.

**Objetivo:** El linfoma primario de tiroides (LPT) es un tipo de cáncer de tiroides infrecuente. Corresponde al 1 - 5% de las patologías malignas de la glándula y 1 - 2% de los linfomas extranodales. Está asociado a enfermedades tiroideas autoinmunes pre-existentes. La mayoría se origina a partir de linfocitos B, con menor frecuencia de linfocitos T, con características bioquímicas y/o ultrasonográficas de tiroiditis linfocítica crónica (TLC) y de éstos, 50% aproximadamente con hipotiroidismo. El riesgo de LPT es 60 veces mayor en pacientes con TLC.

Caso clínico: Se evaluó paciente femenina de 60 años, con antecedente de bocio multinodular e hipotiroidismo primario por TLC, desde el año 2005, cuando consulta por aumento de volumen en cuello. Recibe tratamiento con levotiroxina 100 µgr diarios. Es reevaluada en Octubre de 2008, refiriendo síntomas compresivos. Se realiza biopsia (PAAF) en 2 oportunidades, resultando insuficientes para diagnóstico, planteándose resolución quirúrgica mediante tiroidectomía total. El estudio anatomopatológico reportó Linfoma Difuso

inmunofenotipo B, primario de tiroides, asociado a tiroiditis de Hashimoto. El perfil inmunohistoquímico arrojó positividad para CD20 y CD79a. Se le practica TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis evidenciándose granuloma calcificado parahiliar derecho (5 mm). Resto sin lesiones de extensión. En 2010, acude a control por endocrinología, encontrándose en estables condiciones.

Conclusión: La clasificación europea-americana de neoplasias linfoides y la clasificación OMS (1999), divide los LPT histológicamente en LDGCB, linfoma marginal de células zona B asociado al tejido linfoide de mucosas (MALT) y linfoma de células foliculares (LCF). El LDGCB, es el más común de LPT. Con respecto al inmunofenotipo, los LDGCB son postivos para CD20. La mayoría son linfomas de células B positivos para Bcl-6. La mitad muestra positividad para Bcl-2 con CD5, CD10 y CD 23 negativos, con una supervivencia específica a 5 años de 75%.

Palabras claves: Linfoma primario de tiroides, Tiroiditis linfocítica crónica.

### T16. HIPERTIROIDISMO INDUCIDO POR AMIODARONA. A PROPÓSITO DE UN CASO. María Teresa Doti, Enrique Iván Ramos M.

Unidad de Endocrinología Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, Caracas Venezuela.

La incidencia de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (AIT) en pacientes con tratamiento crónico con este fármaco está entre el 2 y el 10%. En su desarrollo se han implicado mecanismos inmunológicos y citotóxicos inducidos directamente por la amiodarona y alteraciones en los mecanismos de regulación de la función tiroidea por el yodo intratiroideo. Se acepta la existencia de dos mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la AIT. En el mecanismo tipo I (Jod-Basedow), la exposición de una glándula con autonomía funcional latente a dosis altas de yodo induciría el aumento de la síntesis hormonal. El mecanismo tipo II consistiría en una ATI, con liberación de grandes cantidades de hormonas presintetizadas. Se sugiere también que pueden existir casos de AIT debidos a un mecanismo mixto. Se ha sugerido que el conocimiento incompleto de la patogenia de la AIT ha contribuido a que

los resultados de la respuesta al tratamiento varíen en las distintas series. El reconocimiento del mecanismo concreto que subyace en cada paciente permitiría pautar el tratamiento adecuado. Presentamos un caso de AIT recientemente atendido en nuestro servicio que ilustran que, a pesar de los avances, la AIT sigue constituyendo un reto diagnóstico y terapéutico. Paciente de 44 años de edad masculino con antecedente de arritmia supraventricular en tratamiento con amiodarona desde hace 2 años, quien presenta taquicardia, mareos, nerviosismo y perdida de peso con TSH disminuida y fracciones libres de T4 aumentadas, hipovascularización en el doppler color tiroideo con quiste en lóbulo tiroideo izquierdo, se inicia tratamiento con predinisona beta bloqueantes y tapazol con mejoría de los síntomas.

Pabras clave: amiodarona, hipertiroidismo, tiroides.

#### RESÚMENES DE LAS CONFERENCIAS

#### BARIATRIC SURGERY AND TYPE 2 DIABETES.

Samuel Klein, MD, Washington University School of Medicine, St Louis, MO USA.

Overweight and obesity are important risk factors for developing type 2 diabetes mellitus. Therefore, it is likely that the increase in the prevalence of overweight and obesity in the last 30 years is an important contributor to the marked increase in the worldwide prevalence rate of type 2 diabetes. Diet-induced weight loss improves glucose homeostasis and is recommended by the leading medical societies as the first step of therapy for patients with type 2 diabetes. Unfortunately, effective weight loss with lifestyle intervention is difficult to achieve, and many patients with type 2 diabetes are treated with hypoglycemic agents that cause weight gain. Moreover, most patients with type 2 diabetes fail to achieve adequate glycemic control with medical therapy, and ~50% of patients in the general population do not achieve HbA1C <7%.

Treatment of patients who have type 2 diabetes with bariatric surgery frequently results in complete resolution of diabetes, usually defined as discontinuation of all diabetes medications in conjunction with normal fasting blood glucose or HbA1c <7%.

However, the remission rate of diabetes is not the same among

all bariatric surgical procedures. The results from a metaanalysis of 621 studies involving thousands of patients found that the rate of diabetes resolution was greater in patients who had surgical procedures that involved anatomical diversion of the upper gastrointestinal (UGI) tract (e.g. roux-en-Y gastric bypass [RYGB]) than those that simply restricted the stomach (e.g. laparascopic adjustable gastric banding. In addition, RYGB surgery often results in rapid improvement or resolution of type 2 diabetes before large changes in body weight have occurred. These observations have led to the notion that excluding ingested nutrients from the upper gastrointestinal tract has important therapeutic effects on type 2 diabetes that are independent of weight loss. However, the interpretation of these clinical results is confounded by differences in weight loss between surgical treatments and by a marked reduction in energy intake after gastric bypass surgery, which could have important effects on metabolic outcomes. A review of the composite data suggest that bypass of the UGI tract with stomach resection enhances beta cell function, but improvement in peripheral insulin resistance is due to weight loss.

### BENEFICIOS DE LA TERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2. Dr. Tulio López Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Caracas

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 está alcanzando proporciones epidémicas. La terapia del paciente diabético tipo 2 amerita un buen control glucémico con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones crónicas. El tratamiento con dieta y monoterapia con hipoglucemiantes orales son efectivos a largo plazo en solo una minoría de pacientes. La terapia combinada de Glibenclamida-Metformina permite un control superior de la

glucemia a dosis inferiores comparadas con monoterapia de metformina o glibenclamida. Igualmente la terapia combinada brinda un mejor control de la HbA1c a dosis inferior comparada con monoterapia de glibenclamida ó metformina. Controla

mejor la hiperglucemia en ayunas y postprandial comparada con las monoterapias. El tratamiento combinado lleva a que menos pacientes descontinúen el tratamiento debido a perdida de eficiencia comparada a metformina ó glibenclamida. La terapia combinada es segura y bien tolerada: la incidencia de hipoglucemias es baja y los efectos adversos gastro-intestinales son comparables a los observados en metformina.

El efecto sobre el peso es comparable con el cambio observado en pacientes que reciben glibenclamida. La terapia combinada simplifica los esquemas de tratamiento con un menor número de tabletas a tomar diariamente, facilitando la adherencia al tratamiento.

### CASOS DE DIFÍCIL MANEJO EN PATOLOGÍA HIPOFISARIA.

Dra Ruth Mangupli. Catedra de Neurocirugia, Seccion de Neuroendocrinología Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

Losadenomas hipofisariosrepresentan el90%delostumores queseencuentraneneláreasellar. Aunquesehademostradoque estos tumores provienen de una proliferación monoclonal, la patogénesis exacta permanece desconocida. Algunos factores implicados son el PTTG, la pérdida de genes en la región p del cromosoma 11, y la capacidad de las células pluripotenciales como iniciadoras del proceso tumoral. La mayoría de los adenomas hipofisarios muestran un crecimiento lento durante muchos años con comportamiento benigno, pero podemos encontrarnos con lesiones invasivas, que progresan rápidamente y responden mal a los tratamientos convencionales. Estos son tumores atípicos con fenotipos malignos donde la anatomía patológica no puede clasificarlos como verdaderos carcinomas ya que no hay evidencias de metástasis. En estos casos la expresión del antígeno Ki67 excede el 3%delascélulas yseencuentranalgu nasmitosisocasionales. Hemos observado este comportamiento agresivo en algunos tumoressecretoresdeprolactina, ACTH vgonadotrofos.

Cuando los tumores de la región selar comprimen o invaden estructuras vecinas los pacientes pueden llegar a la consulta con complicaciones neurológicas (diplopía, ptosis, hemianopsia). Presentamos casos clínicos e imágenes de pacientes con alteraciones de nervios craneales por apoplejía hipofisaria, un cordoma del área selar y un adenoma secretor de ACTH con compromiso visual. Los niños y adolescentes con tumores del área sellar presentan dificultades en el manejo y su estudio debe ser multidisciplinario. En estos casos el diagnóstico diferencial de un adenoma hipofisario debe hacerse con craniofaringiomas, tumor de células germinales y gliomas ópticos. Para finalizar se discute un caso de enfermedad de Cushing y otro de Acromeglia que no han sido curados luego de la cirugía transesfenoidal paraplantearnuevas opcionesterapéuticas.

Referencias

Grossman Ashley The molecular biology of pituitary tumors Pituitary 2009,12:265-270 Ayuk John et al. Acute management of pituitary apoplexy, surgery or conservative management? Clinical Endocrinology 2004 61,747-752 JaneJohn, Craniop haringiomas, Pituitary 2006 9:323-326 Mamelak Adam et al. Atypical pituitary adenoma, Pituitary 2011 14: 92-97 Melmed Shlomo, Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia JCEM 2010 96:273-288 Katznelson Lawrence, Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery, JCEM 2010 95: 4114-4123 BuchfelderMichael, Managementofaggressivepit uitaryadenomas Pituitary200912:256-260

### DIABETES TIPO 2 NUEVOS ACTORES Y NUEVOS MECANISMOS: SU IMPACTO EN LA TERAPÉUTICA. Dr. Martín Rodríguez.

Los defectos centrales en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 son:

- 1) La resistencia a la insulina en músculo,
- 2) La resistencia a la insulina en hígado, y
- 3) El fallo progresivo de la célula beta.

Además de ellos,

- 4) Los defectos del tracto gastrointestinal con manifestaciones de deficiencias de incretinas o de resistencia a las mismas;
- 5) Las alteraciones de la célula alfa con un estado de hiperglucagonemia;
- 6) El reconocido estado inflamatorio del tejido adiposo con acelerada lipólisis:
- 7) Una probable mala adaptación renal con inapropiada absorción renal de glucosa;
- 8) Un inadecuado efecto del sistema nervioso central sobre el equilibrio metabólico;
- 9) El reconocimiento molecular de los efectos negativos de la inactividad física, y
- 10) La extensa variabilidad de expresión del genoma con diversas formas de diabetes monogénicas (mutaciones), poligénicas (polimorfismos) y por cambios epigenéticos; Todos juegan un importante rol en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Los 8 primerosfueron denominados por el Dr. DeFronzo como el octeto ominoso, que, en su visión, justifican un tratamiento precoz combinando múltiples drogas que apunten a diversos mecanismos fisiopatológicos priorizando la corrección de los mismos más que un descenso de la HbA1c.

El ser humano posee la mejor estructura biológica para el desarrollo de actividad física prolongada. Se estima que el hombre del paleolítico, cazador recolector, caminaba más de 10 km por día en búsqueda de alimento. Sólo en caso de injuria se mantenía quieto y en ese momento varios mecanismos homeostáticos se activaban generando una situación de insulino resistencia, inmunidad e inflamación, todos destinados a reparar dicha injuria. El hombre de hoy, sobrealimentado y sedentario, está mayormente quieto y no por injurias. La actividad física no debe ser vista como un tratamiento sino como una variable biológica, como lo es la glucemia, el colesterol y la presión arterial. Su no realización es ya una condición patológica con fuerte efecto predisponente a diabetes tipo 2 y otros factoresderiesgocardiovascular, asícomootraspatologíascomo el cáncer.

El estudio del genoma humano ha despertado una abrumadora información de los llamados polimorfismos, que junto a probables modificaciones epigenéticas expliquen en parte la tan variada fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2

#### **DISLIPIDEMIA Y EMBARAZO**

#### Dr. Harold Aguirre Herrera MSc.

El embarazo es un estado fisiológico que genera dislipidemia, ésta se encuentra asociada con complicaciones materno fetales y con la presencia de obesidad.

El sobrepeso y la obesidad incrementan el colesterol y triglicéridos en sangre. Se requiere determinar la relevancia clínica del incremento en complicaciones materno fetales

El flujo neto de nutrientes, electrolitos, vitaminas, y otros compuestos de la madre al feto es necesario para asegurar un suministro constante para el metabolismo energético fetal así como para el crecimiento y diferenciación de tejidos. En la formación de sistemas fetales como el nervioso y en el balance de requerimientos extra de energía en el embarazo avanzado es indispensable la utilización de los lípidos. En la presentación revisaremos los mecanismos básicos y la secuencia de eventos metabólicos relacionados con estos durante la gestación.

Es conocido que durante el embarazo existe un incremento en la circulación de los lípidos. Aunque el colesterol y otras sustancias lipídicas han sido el centro de considerable interés, relativamente pocos informes han tratado el estudio consecutivo de los lípidos durante el embarazo.

Con respecto a la diabetes, es sabido también que la captación de la glucosa por el tejido adiposo está disminuida, y este hecho afecta la síntesis y la esterificación de los ácidos grasos libres. Existe además, un aumento de la lipólisis y exceso de flujo de los ácidos grasos libres a la sangre, que es resultado no sólo de la disminución de la captación de glucosa, sino también, del efecto antilipolítico de la insulina. Son pocas las investigaciones, tanto internacionales como nacionales con respecto a la movilización de los lípidos en gestantes diabéticas y muchos más excepcionales en diabéticas gestacionales.

Es importante la detección de dislipidemia y especialmente la Fiedrickson tipo IIb. En grupos de embarazadas normales y embarazadas diabéticas se demuestra una tendencia a la hipertrigliceridemia durante el embarazo y es más frecuente

conforme éste avanza.

En el embarazo que cursa con dislipidemia no se reconocen influencias relacionadas con la edad, paridad o aumento de peso, pero sí se observa que el grado de control metabólico durante el embarazo si influencia en la presentación de dislipidemia.

Los lípidos maternos son importantes para el crecimiento fetal y el déficit de colesterol puede ser un indicador de malnutrición o infección materna, condiciones que predisponen el parto pretérmino.

En cuanto al exceso de colesterol, se propone que puede ser un marcador de aterogénesis y perfusión placentaria inadecuada. Esto favorece el parto prematuro . En coincidencia, un tercio de los partos pretérmino se asocia con insuficiencia vascular placentaria.

Se concluye que el perfil lipídico juega un rol en la patogénesis de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, y que existe una asociación entre la dislipidemia del embarazo y la pre eclampsia.

La dislipidemia en el embarazo puede contribuir a incrementar el riesgo de defectos del tubo neural. De igual manera la hipertrigliceridemia está relacionada con el riesgo de parto prematuro espontáneo pre eclampsia y diabetes gestacional.

El embarazo es una 'prueba de esfuerzo' natural para la madre. Cualquier morbilidad manifestada durante el embarazo puede ser un signo temprano de enfermedad futura.

El Dr. Novack del Harvard Clinical Research Institute de Boston (Estados Unidos) y sus colaboradores estudiaron las variaciones de los lípidos durante el embarazo y su relación con los embarazos de evolución adversa en 9.911 mujeres sanas sin comorbilidad cardiovascular.

"El criterio de valoración combinado (pre eclampsia o diabetes mellitus gestacional) estuvo presente en 1.209 mujeres (12,2%). Los investigadores observaron una variabilidad sustancial en las concentraciones de lípidos durante el embarazo, con

un valor mínimo tras la concepción y máximo en el parto. El Dr. Novack concluye que "en comparación con las concentraciones previas a la

concepción, la concentración de colesterol total aumentó casi un 50% y la de triglicéridos más del doble.

La prevalencia de preeclampsia o de diabetes gestacional aumentó en relación con las concentraciones de triglicéridos desde el 7,2% en el grupo de triglicéridos bajos (percentil <25 ajustado para el mes gestacional) hasta el 19,8% en el grupo de triglicéridos elevados (percentil >75).

La preeclampsia o la diabetes gestacional no estaban asociadas a concentraciones elevadas de lipoproteínas de alta densidad.

En el análisis multifactorial la concentración elevada de triglicéridos, pero no la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad, estaba asociada con significación estadística a un aumento del riesgo de complicaciones en el embarazo". Es posible definir un síndrome metabólico del embarazo.

El embarazo es un estado natural de resistencia a la insulina. Las mujeres con un grado más elevado de resistencia a la insulina pueden presentar cualquiera de las complicaciones asociadas al síndrome metabólico: triglicéridos elevados, presión arterial elevada e hiperglucemia.

Identificar a las mujeres con un riesgo elevado de estas complicaciones puede ayudar a desarrollar una estrategia preventiva.

### DISRUPTORES ENDOCRINOS QUÍMICOS.

Elsy Velázquez-Maldonado. Profesor Titular de Endocrinología. Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Unidad de Endocrinología. Mérida, Venezuela.

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas exógenas, naturales o sintéticas, presentes en el medio ambiente, alimentos y productos de uso diario que interfieren con la biosíntesis, acción y metabolismo de hormonas esteroideas y peptídicas. Muchas de estas sustancias son compuestos lipofílicos resistentes a la degradación; debido a su estabilidad y bioacumulación se perpetúan en el ambiente y contaminan el agua y los alimentos. Entre los diferentes químicos con potencial para interferir la acción endocrina se destacan los de tipo agrotóxico (DDT, Dieldrin, aldrin, toxafeno), subproductos industriales (ftalatos, dioxinas, compuestos polibromados, bifenil policlorado, bisfenol A), medicamentos (anticonceptivas, cosméticos), alimentos (animales tratados con hormonas anabolizantes), fórmulas a base de soya (fitoestrógenos); leche materna.

A través de la diversidad y complejidad en sus mecanismos de acción, pueden ejercer diversos efectos: 1) mimetizan la acción de hormonas: 1) estrógenos (DDT,PCB, PBB, fitoestrógenos); 2) efecto antiandrogénico (vinclozolin, DDE (metabolito de DDT); 3) modifican la síntesis y metabolismo de hormonas naturales (fitoestrógenos); 4) modifican los receptores hormonales. Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis, duración de la exposición, momento y grado de exposición (embrión, feto, perinatal, adulto); sin embargo, la respuesta no guarda una relación lineal con la dosis, pueden tener un periodo de latencia variable que puede depender de su bioacumulación y su intervención conjunta puede causar tanto efectos antagónicos como sinérgicos.

Los efectos reproductivos de los DE en el sexo masculino dependen del momento de la exposición: durante la etapa fetal/neonatal inducen trastornos del crecimiento intrauterino, criptorquidia, hipopasdias; en la edad prepuberal inducen pubarca prematura; en la pubertad: disminución del volumen testicular, pubertad precoz o retardo puberal y en el adulto: oligospermia, infertilidad, hiperplasia /cáncer próstata y cáncer testicular. El cáncer de próstata está relacionado a: 1) uso de pesticidas, los cuales

disminuyen la actividad del CP450 y en consecuencia, el metabolismo del estradiol y testosterona; 2) estrógenos ambientales, y antiandrogeno, los cuales aumentan la proliferación celular y susceptibilidad a la carcinogénesis.

En el sexo femenino, la exposición fetal induce retardo del crecimiento intrauterino; en la edad prepuberal: telarca prematura, pubertad precoz periférica y pubarca prematura; en la pubertad: pubertad precoz central secundaria y síndrome de ovario poliquístico; en la mujer adulta: enfermedad mamaria benigna, cáncer de mama, miomatosis uterina, alteraciones de la lactacion. falla ovárica prematura y endometriosis. En relación al cáncer de mama, se ha demostrado que los xenoestrogenos: potencian el efecto del estradiol sobre la alveologénesis y proliferacion ductal a través del ciclo menstrual y alteran la morfogénesis de la glándula, la cual se torna mas susceptible al desarrollo neoplásico.

Los DE también actúan sobre el sistema neuroendocrino, son causa de alteraciones en la síntesis y liberación de GnRH, y a través del efecto neurotóxico sobre diversos neurotransmisores pueden causar desordenes cognitivos, memoria y aprendizaje. Finalmente, los DE se han considerado como obesógenos relacionados al desarrollo de obesidad y a través de inducir resistencia a la insulina y defectos secretorios de las células beta, pueden contribuir al desarrollo de DM2.

El conocimiento del impacto de sustancias químicas sobre el sistema endocrino abre una ventana para investigar el efecto potencial de estas sustancias sobre la salud y con ello, el desarrollo de estrategias para la prevención y reducción de los posibles daños.

Referencias

Daimanti Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS et al. Endocrine Disrupting Chemicals. An Endocrine Society Sientific Statement. Endocrine Rev 2009;30:293 Wang M-Hsien, Baskin. L Endocrine Disruptors, Genital Review. Development, and Hypospadias J Androl 2008;29:499–505 Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster T F. Association of Endocrine Disruptors and Obesity: Perspectives from Epidemiologic Studies NIH Public Access Author ManuscriptInt L Androl 2010: 33:324 Lings Ma. Endocrine disruptors in

J Androl. 2010; 33:324 Liang Ma. Endocrine disruptors in female reproductive tract development and carcinogénesis. NIH Public Access Author Manuscript. Trends Endocrinol Metab. 2009;20: 357

Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. Human Reproduction Update 2008;14: 59

### EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS, DESDE LAS HORMIGAS HASTA LA HEMOGLOBINA A1C.

Dr. Manuel Camejo Marín, (Venezuela).

La enfermedad que hoy e conocemos como diabetes mellitus parece haber sido descrita por primera vez en el papiro de Ebers, un pergamino hallado en el envoltorio de una momia procedente de Tebas hoy Luxor (Egipto), y en el cual se hace referencia a una serie de situaciones clínicas que pueden corresponder al aumento del volumen o de la frecuencia urinaria y donde también se hacen recomendaciones terapéuticas para estas alteraciones.

En la medicina griega, Hipócrates, considerado el padre de la medicina, no mencionó a la diabetes en su extensa obra aunque se dice que llegó a describir un paciente con aumento del flujo urinario y disminución de peso. Galeno, cuya influencia en la medicina perduró por 1.500 años, y 15 generaciones, consideraba a la diabetes una enfermedad rara, pues solo alcanzó a ver dos pacientes en toda su vida, introdujo el término dipsakos (sed), y teorizaba, que la diabetes se producía por una limitación en la capacidad retentiva del riñón.

La primera vez que se utilizó el término diabetes (sifón, o pasar a través de) lo hizo Areteo de Capadocia (200 DC), quien describió magistralmente lo que hoy en día conocemoscomo el cuadro

clínico de la diabetes tipo 1 descompensada. Es interesante señalar que aunque desconocido para occidente los médico ayurvédicos Susruta y Charaka, habían descrito, 500 años antes de Cristo, un tipo de trastorno urinario persistente que llamaron madhumeha u orina dulce que atraía a las hormigas y que tenía dos formas de presentarse: congénita o adquirida por comer mucho dulce, ingerir mucha cerveza o ser sedentario. Tampoco fue conocido inicialmente la contribución de los médicos de origen árabe Avicenna y Maimonides ni las descripciones de Hildegard, en Alemania, considerada la primera mujer diabetóloga de la historia.

Durante la edad media, no se produjo avance significativo en el diagnóstico de la diabetes y solo en el Renacimiento con Paracelso, se reinicia la época de la urinoscopia y el rechazo de la urinomancia.

Thomas Willis, célebre médico inglés, fue el primero en demostrar en 1674 el sabor dulce de la orina, y Mathew

Dobson en 1776, al evaporar la orina de un paciente diabético obtuvo un material blanquecino como una torta, con un sabor indistinguible del azúcar, sin embargo esta sustancia no fue identificada como glucosa hasta 1815 por un químico francés Michel Chevreul. Claudio Bernard, el gran fisiólogo francés, en 1845 demostró que el organismo podía almacenar glucosa en el hígado en forma de glucógeno. Para esta época y hasta inicios del siglo XX, la diabetes se diagnosticaba por síntomas y por glucosuria. La medida de glucemia se inició realmente en 1903 (Rees) y se popularizó con la aparición de los micrométodos inventados por Bang. Al comienzo del siglo XX solo se conocía una clasificación de la diabetes: Juvenil y del adulto, pero antes de 1979, la profusión de tipos de diabetes era tal, que creaba una enorme confusión internacional y aún dentro de un mismo país, el National Diabetes Data Group(1979) y La OMS (1980) propusieron la primera clasificación consensuada de la diabetes mellitus, dividiéndola en clases clínicas y grupos de alto riesgo, determinando como punto de corte para la glucemia en ayuno 140 mg/dl, y para las 2 horas de la PTGO 200 mg/dl, estos criterios fueron aceptados por la mayoría de las organizaciones dedicadas al estudio de la diabetes. En el año de 1997, se introduce la clasificación etiológica de la diabetes, y se asoma el término alteración de la glucemia en ayunas: 110-125 mg/dl, lo cual fue cambiado en el año 2003 por la ADA a 100-125 mg/

Desde el año 2009 un Comité Internacional de Expertos ha propuesto la determinación de la hemoglobina A1C, como parámetro de diagnóstico de la diabetes, sugiriendo como punto de corte 6.5%. La DM puede diagnosticarse por: glucemia aleatoria, basal, PTGO o HBA1C.

#### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

Prof. Dra. Cristina Bazan Universidad Nacional de Tucumán-Argentina

La diabetes es una enfermedad metabólica asociada a un riesgo mayor de enfermedad vascular prematura y comparte con la ateroesclerosis el fenómeno inflamatorio subclínico.

Las evidencias clínicas de complicaciones vasculares son poco frecuentes en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DT1), no obstante, anormalidades funcionales y estructurales del endotelio y una actividad inflamatoria están presentes en estos pacientes antes quelasmanifestacionesclínicasde laangiopatía.

El fenómeno inflamatorio que tiene lugar durante la fase temprana de la diabetes determina un incremento en los niveles séricosdecitoquinas comola interleuquina1(IL-1),interleuquina6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que por vía sanguínea llegan al hígado e inducen la síntesis de proteínas de

fase aguda tales como la Proteína C Reactiva (PCR) y el Fibrinógeno (Fg). La PCR estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión como la E-Selectina, la molécula de adhesión vascular- celular (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), favoreciendo así el proceso de ateroesclerosis..

Existe un estado inflamatorio subclínico en la fase temprana de la diabetes, el cual incrementa los niveles séricos de citoquinas que inducen la síntesis de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno (Fg), y estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión. En los estudios realizados y publicados por nuestro grupo de trabajo se estudiaron 60 pacientes (30 varones y 30 mujeres) con diabetes tipo 1 (DT1), de11.8  $\pm$  2.1 años de edad y 3.9  $\pm$  3.2 años de

evolución de la enfermedad, sin complicaciones vasculares. Se realizó recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c), Fg, PCR ultrasensible (uPCR), determinación E-selectina soluble (sE-S), molécula de adhesión

vascular celular 1 (VCAM-1) y microalbuminuria. Se encontraron niveles aumentados de uPCR, sE-S y VCAM-1 en los pacientes diabéticos comparados con el grupo control [0.60 (0.30-1.25) vs. 0.20 (0.20-0.65) mg/

l, p = 0.013], [108 (60-150) vs. 68 (56-82) ng/ml, p = 0.0031] y [750 (708-826) vs. 721 (674-751) ng/ml, p =0.039] respectivamente. Al agrupar a los diabéticos de acuerdo a la duración de la enfermedad (£ 3 y > de 3años), los valores de uPCR fueron mayores en el segundo grupo. La uPCR se correlacionó con sE-S (r = 0.44,p = 0.03) y con VCAM-1 (r = 0.49, p = 0.02). Estos resultados sugieren la presencia de un estado proinflamatorio y de activación endotelial estrechamente asociados en la DT1.

Referencias

Carrizo T, Prado M, Velarde M, Diaz E, Bazán M, Abregú A. E-Selectina soluble en una población infantojuvenil con diabetes tipo 1. Medicina (B Aires) 68(3): 193-197, 2008, Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein of human endotelial cells. Circulation 2000; 102: 2165-68.

Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. Diabetes Vasc Dis Res 2007; 4(2): 84-8.

### FERTILIDAD EN ADULTOS CON HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA (HAC). Dr. Anselmo Palacios, Caracas-Venezuela.

La información sobre la fertilidad en los adultos con HAC ha sido anecdótica hasta hace pocos años, con reportes de ausencia de embarazos en 40 mujeres con déficit de 21-OH(Mulaiki, 1987) y resultados más favorables de hasta un 92% en la serie de Ogilvie (2005). Factores como la falta de ovulación, presencia de ovarios poliquísticos, exceso de progesterona de origen

adrenal en la fase luteal, poco desarrollo de endometrio y baja tasa de implantación embrionaria son los más estrechamente asociados a la baja fertilidad femenina pero debe recordarse que estas pacientes tienen con alguna frecuencia una desfavorable actitud hacia la maternidad (ambienteandrogenicointrauterino), tendenciashomosexuales así como malformaciones genitales que pueden limitar el coito natural.

Las pacientes con las formas perdedoras de sal son las más afectadas y requieren una adecuada supresión adrenal con gluco y mineralocorticoides. En algunos casos ha sido necesaria la adrenalectomía bilateral para lograr el embarazo. La presencia de virilización en el feto femenino no es frecuente ya que la aromatasa placentaria es muy activa en transformar los andrógenos adrenales en estrógenos y la clitoromegalia solo se ha observado en mujeres que abandonaron la terapia supresiva antes del embarazo.

Habitualmente no se requiere mayores dosis de esteroides que las utilizadas antes del embarazo y ocasionalmente puede aumentarse la fludrocortisona si hay hipotensión ortostatica. No debe utilizarse dexametasona en el embarazo ya que no es inactivada por la 11beta hidroxiesteroide dehidrogenasa placentaria y puede suprimir la adrenal del feto con bajo peso del mismo (usar hidrocortisona o prednisolona VO y la hidrocortisona 50mg IV/8 horas en el preparto (cesárea). En el hombre con HAC, se ha observado menor volumen testicular y oligospermia debido a una relativo estado hipogonadotropico por el exceso de andrógenos adrenales aromatizados a estrógenos

con supresión de LH v FSH, situación que puede revertirse con la adecuada supresión gluco y mineralocorticoide. Se ha observado frecuentemente la presencia de nódulos testiculares (restos adrenales) visibles fácilmente al ecosonido y a veces palpables los cuales deben ser removidos quirúrgicamente para preservar el parénquima sano y la espermatogenesis y no es fácil diferenciarlos de los tumores de células de Levdig siendo necesaria la histología testicular para su adecuado diagnostico. Se ha recomendado que todo paciente masculino con diagnostico de HAC inicie un control desde la pubertad con ecosonido testicular y espermograma periódico para reiniciar terapia supresiva con el tratamiento clásico que con frecuencia es abandonado por el joven una vez que se obtiene una talla final adecuada. En conclusión, los pacientes adultos con HAC requieren un apoyo multidisciplinario con adecuada supervisión por el endocrinólogo, ginecólogo, urólogo y el psicólogo con experiencia en el área sexual y definitivamente las bajas tasas de fertilidad en ambos sexos hace 30 anos, han mejorado ostensiblemente al refinarse las ayudas terapéuticas que se prestan a estos pacientes. El manejo de la mujer embarazada no requiere mayor dosis de glucocorticoides y mineralocortcoides en comparación con la mujer no embarazada y las tasas de virilización delosfetosfemeninoses afortunadamentemuybaja. Bibliografía:

Mulaikai RM et al, 1987 New England J Med 316:1178-182. Ogilvie CM et al, 2005 Clin Endocrinol 64:2-11. Stikkelbroeck NMML et al. 2001 J Clin Endocrinol Metab 86:5721-5728.

#### GENERACIÓN DE CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS A PARTIR DE CÉLULAS EMBRIONARIAS Y ADULTAS. Dr. José E. Cardier Montalvo, MD, PhD. Unidad de Terapia Celular - Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Apartado 21827, Caracas 1020-A, Venezuela.

Las células madre (CM) constituyen los elementos a partir de los cuales pueden diferenciarse todos los tipos de células del organismo, por lo cual son consideradas como las unidades naturales de generación de tejidos y órganos durante la etapa embrionaria, y de regeneración de tejidos en el individuo adulto. De acuerdo a la localización de las CM, durante el desarrollo del individuo, estas pueden clasificarse en CM embrionarias (CME) y CM adultas, pudiendo quizás agregarse una tercera categoría representada por tejidos fetales, por ejemplo CM de liquido amniótico, de sangre de cordón umbilical, de anexos fetales etc. Durante los últimos años, se ha demostrado la presencia de CM en casi todos los tejidos del organismo. Recientemente se ha reportado que células somáticas pueden adquirir la capacidad pluripotencial de las CME (CM pluripotentes inducidas, iPS), posterior a la transfección de ciertos genes, por lo cual no solo pueden autorenovarse, sino también dar origen a cualquier tipo de células. In vitro, se ha demostrado que CM provenientes de un tejido

específico pueden dar origen a células de otros tejidos. Así, se ha reportado vasculogénesis, miogénesis, neurogénesis y aun diferenciación a células de hígado a partir de CM de medula ósea.

En el área de hematología, se ha reportado hematopoyesis a partir de CM obtenidas de sistema nervioso o de tejido muscular. En conjunto, todas estas evidencias demuestran la gran "plasticidad" de las CM y la posibilidad de generar diversos tipos de células a partir de las CM en el laboratorio. El desarrollo de técnicas de cultivos de CM no solo ha permitido avanzar en el campo de la biología de las CM, sino también ha permitido el poder cultivar y expandir una gran variedad de tipo celulares, algunos de ellos con potencial para uso clínico.

Actualmente, el transplante de médula ósea constituye la única terapia basada en CM que ha demostrado su efectividad clínica

en humanos. Con relación a otras posibles aplicaciones clínicas de terapias celulares basadas en CM para regeneración de músculo cardíaco y esquelético, diabetes y enfermedades del sistema nervioso aún se encuentran en fase experimental. En nuestro laboratorio hemos realizado tratamientos basados en CM en pacientes para regeneración de hueso y mejoramiento de funcional cardíaca posterior a infarto. Así mismo, hemos desarrollado técnicas de cultivo no solo para expandir sino para diferenciar algunos tipos de CM provenientes de tejidos tales como: médula ósea, pulpa dental, líquido amniótico, músculo, epitelio olfatorio, etc. De gran interés ha sido el aislamiento de CM mesenquimales (CMM), las cuales in vitro son capaces de autorenovarse y proliferar por largos períodos de tiempo. manteniendo su capacidad de diferenciarse hacia células que conforman tejidos mesodérmicos, tales como osteoblastos, fibroblastos, condroblastos, adipocitos, mioblastos esqueléticos, entre otros. CMM de médula ósea las hemos usado en pacientes para inducir regeneración de hueso.

En conclusión, el desarrollo de tecnologías que permitan aislar, cultivar y usar las CM con fines terapéuticos, constituye uno de los campos de investigación y desarrollo de mayor impacto en la medicina actual para el tratamiento sustitutivo (regeneración o reparación) de órganos y tejidos. La posibilidad de aislar, cultivar, expandir y diferenciar estas células en el laboratorio, y su uso en modelos experimentales y potencialmente en humanos, tendrán un enorme impacto en la salud de pacientes que padecen enfermedades que requieren regeneración de tejidos y órganos. \*El grupo de investigación de la Unidad de Terapia Celular del IVIC está constituido por: Dr. José Cardier, Dr. Egidio Romano, MsSc. Olga Wittig, Dra. Dylana Díaz, Dr. Carlos Ayala. Participan también las siguientes instituciones: ASCARDIO, Hospitales: José María Vargas, Universitario de Caracas, Militar, Miguel Pérez Carreño; Facultad de Odontología UCV.

# HORMONA ANTI-MÜLLERIANA (AMH) COMO MARCADOR DE FUNCIÓN OVÁRICA EN ENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTIVA.

Rodolfo Rey. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE- CONICET), División de Endocrinología, Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. rodolforey@cedie.org.ar

La foliculogénesis ovárica puede dividirse en dos pasos: la selección inicial, que involucra la selección de los folículos primordiales para entrar en crecimiento y diferenciación, ocurre en forma continua e independiente de gonadotrofinas. El segundo paso, la selección cíclica, comprende la selección de aquellos folículos que continuarán su desarrollo hasta el estadio preovulatorio. Esta selección es altamente dependiente de FSH y comienza en la pubertad. La depleción del pool de los folículos primordiales llevará a la extinción y senescencia de los folículos ováricos dando lugar a la menopausia.

La AMH parece jugar un rol tanto en el reclutamiento inicial como en el cíclico, ejerciendo un sutil control negativo en el reclutamiento inicial y también en el reclutamiento cíclico. La falta de expresión de AMH podría provocar un agotamiento acelerado del pool folicular.

Desde un punto de vista clínico, la AMH resulta un marcador de gran utilidad para evaluar el pool de folículos pequeños. Los niveles séricos de AMH permanecen estables durante el ciclo menstrual, pero diminuyen a lo largo de la vida reproductiva en la mujer adulta, haciéndose indetectables aproximadamente 5 años antes del último período menstrual (menopausia). La AMH está disminuida en diferentes condiciones que cursan con una disminución de la reserva folicular ovárica, tanto de causa genética (síndrome de Turner, deleciones del cromosoma X, BPES, etc.) como adquirida (quimioterapia, ooforectomía parcial, etc.). En pacientes que se encuentran en tratamientos de fertilización asistida, los niveles de AMH son un excelente predictor de la cantidad de ovocitos obtenidos. La AMH está aumentada en el síndrome de ovario poliquístico y en los tumores de células de la granulosa.

### IMPORTANCIA DE LA EDUCACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS (DM) José Esteban Costa Gil (Argentina).

Las enfermedades crónicas no transmisibles aumentan velozmente en el mundo, en la medida que las principales afecciones infecciosas se pueden controlar (malaria, tuberculosis, VIH-SIDA). La diabetes ocupa un lugar destacado entre ellas, de tal manera que la Organización de las Naciones Unidas, emitió una resolución que la consideró como "epidémica" (Resolución 61/225 de las Naciones Unidas y 14 de noviembre: Día Mundial de la Diabetes).

Existen diversos problemas para resolver con referencia al conocimiento sobre esta afección, para favorecer su predicción, prevención, detección y tratamiento.

La sociedad no comprende que es la DM e ignora a quienes advierten sobre sus consecuencias.

El sujeto enfermo (particularmente con DM2) en general no se siente mal (sí no está complicado), no recibe explicaciones ni motivación, le cuesta aceptar su problema, se preocupa sólo cuando se complica.

El equipo de salud suele tener conocimientos generales y frecuentemente superficiales, accede a un entrenamiento pobre o parcial sobre enfermedades crónicas metabólicas (y casi inexistente sobre Nutrición, Ejercicioterapia y técnicas y estrategias educativas), admite que la asistencia y educación de la persona con DM consume mucho tiempo, por lo que le cuesta entrenar, motivar y prescribir medidas factibles de cumplir.

Los gobernantes desatienden la alta prevalencia de DM en muchos países, desestiman consecuencias en morbilidad y muertes, calidad de vida y costo monetario y peor aun prescinden, de los altos beneficios de la prevención.

Existen hoy evidencias, que la educación terapéutica y del equipo de salud favorece significativamente la prevención de la DM2 y el tratamiento de la DM1 y la DM2, en las que mejora el estado metabólico y no solo la calidad de vida del enfermo, sino que además evita o minimiza las complicaciones, baja el número de internaciones y los costos por la enfermedad.

La educación terapéutica no es sólo dar información, es un medio para que el paciente conmovido por la diabetes:

Conozca, explore y analice la situación que atraviesa,

Se adapte y trate de manera adecuada, Tome decisiones y se sienta responsable y cuidadoso de su salud.

Sólo el paciente cotidianamente podrá cumplir las prescripciones, de allí que la educación es el proceso que permite integrar, coordinar y dar coherencia el resto de los recursos terapéuticos. Para ello, con referencia a la persona con DM las estrategias deben dinámicas y vigorosas para:

- ·Aportar un marco de conocimientos;
- ·Enfatizar en problemas prácticos y reales que permitan allanar los inconvenientes personales;
- ·Estimular para tomar la decisión de elegir el cuidado de la salud;

Ejecutar con propósitos claros, con medidas posibles y de manera progresiva. El desarrollo educativo puede ser personal (con énfasis en aspectos individuales de cuidados saludables, la terapéutica y el seguimiento de la enfermedad) o grupal (con aporte de conocimientos, entrenamiento e intento de establecer conductas generales, reconocidas y organizadas). El grupo de educadores no desarrolla todo el proceso de cambio, sino sus procedimientos aportarán un marco y el clínico (o diabetólogo) debe funcionar en una sintonía similar, pues el objetivo no es que el paciente acumule conocimientos sino que, el sistema formativo se convierta en un recurso para adaptar la vida a la nueva situación. Para que aquella base sea finalmente útil a un individuo, debe a su vez, ajustarse a cada persona. Ningún método se encuentra por encima del otro, sino que se complementan.

Siempre es apropiado que el programa se desarrolle progresiva y ordenadamente. La persona con diabetes tiene que:

- ·Saber
- ·Decidir
- ·Resolver cómo actuar apropiadamente.

Los procedimientos deben ser cuidadosos y consistentes, para que no produzcan reacciones contradictorias, nocivas o perjudiciales en el individuo o su entorno.

Es importante asimismo, desarrollar métodos para evaluar los efectos del proceso educativo.

La IDF considera que la educación y las advertencias, son la clave para la prevención y la reducción de las complicaciones y que se debe incorporar a los sistemas de salud. Se están cumpliendo en múltiples lugares del mundo los Cursos para Educadores en Diabetes.

Por otro lado, la capacitación en diabetes del médico de primer contacto con el paciente, del resto de profesiones vinculadas a la diabetes (enfermeras, educadores, licenciados en Nutrición, bioquímicos, podólogos), la especialización y los procesos de educación continua son esenciales para que el equipo de salud se mantenga actualizado para enfrentar y resolver toda situación que plantee la enfermedad. Los conocimientos en diabetes tienen una velocidad de cambio que hace dificil

Se concluye que en las afecciones metabólicas crónicas,

sobresale la participación y decisiones de la persona enferma en el cumplimiento de las metas terapéuticas, ya que el equipo de salud puede hacer correctas prescripciones, pero sólo el paciente cotidianamente podrá cumplirlas. El proceso educativo no es el tratamiento, sino lo que permite integrar, coordinar y dar coherencia al resto de los medios y estrategias terapéuticas.

#### INMUNOGENICIDAD INDUCIDA POR PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS.

Dr. Juan Miguel Pascale MD, PhD. Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá, Panamá.

En los últimos años, la biotecnología, aplicada a la generación de nuevos productos farmacéuticos (biofármacos), ha revolucionado la terapéutica médica. Como regla general, los biofármacos son productos terapéuticos que contienen, como sustancia activa, proteínas recombinantes producidas en células vivas. A diferencia de los compuestos químicos tradicionales, los procesos de manufactura de los biofármacos son altamente complejos y requieren procedimientos sofisticados de aislamiento y purificación.

Pequeños cambios en los procesos de manufactura pueden causar diferencias significativas en el producto final.

Las indicaciones terapéuticas de los biofármacos son ilimitadas, desde su uso en endocrinopatías, hasta en cáncer, en enfermedades infecciosas o autoinmunes, desde la generación de vacunas recombinantes, hasta inmunomoduladores y factores de crecimiento.

La inmunogenicidad de un biofármaco o de un biosimilar es función de su característica intrínseca de ser reconocido como extraño por el sistema inmune. El tipo de respuesta inmune

inducida puede ser deseada, como con las vacunas, o no deseada, como cuando aparece dirigida a un producto específico.

- La inmunogenicidad contra proteínas generadas biotecnológicamente tiene dos mecanismos básicos:
- 1. La inducción de una respuesta inmune secundaria a la presentación de antígenos extraños (asociada con el nivel de pureza del producto) y
- 2. La ruptura de la tolerancia de los linfocitos B. Este último mecanismo es el observado en el caso de productos que reproducen la acción de proteínas propias (insulina, factores de crecimiento, interferones, eritropoyetina, etc.). L a respuesta inmune no deseada contra un biofármaco puede conllevar desde la simple producción transitoria de anticuerpos, con disminución de la efectividad del producto, hasta reacciones severas que puedan comprometer la vida del paciente, como una reacción anafiláctica. La detección rápida y la caracterización de estas reacciones inmunes no deseadas son parte del proceso de monitoreo de la seguridad clínica y eficacia de los nuevos biofármacos.

### INSULIN RESISTANCE: WHAT ARE THE IMPLICATIONS OF THAT TERM? Gerald Reaven, Stanford University School of Medicine

A. Insulin Resistance: Insulin resistance is viewed as being a central abnormality in the development of a number of clinical syndromes; including, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, cognitive dysfunction, and various forms of cancer. Because of its pathophysiological importance, a good deal of attention is given to the notion of "insulin resistance". However, despite the frequency with which the phrase insulin resistance enters the clinical arena, what is meant by this term is not always clear, nor is its relationship to clinical physiology a simple one. For example, insulin plays in role in regulation of physiological events in a variety of different organs, and resistance to insulin action is not a global phenomenon. This presentation will summarize experimental data demonstrating the complexity of the phrase "insulin resistance," with the goal of providing increased understanding of the role of insulin

B. Compensatory hyperinsulinemia and ambient plasma insulin concentrations: Type 2 diabetes develops when the pancreatic  $\beta$  cell is no longer able to maintain a plasma insulin concentration high enough to overcome the magnitude of the insulin resistance. The failure of compensatory hyperinsulinemia to prevent

resistance in human disease.

the development of type 2 diabetes does not, as is often implied, mean that daylong plasma insulin concentrations are absolutely low in these patients. Indeed, as will be discussed subsequently, it is the height of the plasma insulin concentration that is responsible for the majority of the adverse effects associated with insulin resistance.

C. Muscle: The insulin suppression test (IST) and the hyperinsulinemic, euglycemic clamp (clamp) were methods introduced to quantify the ability of a steady-state concentration of physiological hyperinsulinemia to stimulate glucose uptake in response to an intravenous glucose infusion. Both of these methods provide a quantitative measure of insulin-mediated glucose uptake (IMGU); primarily by muscle. IMGU varies at least six-fold in apparently healthy individuals, and decompensation of glucose tolerance is prevented in insulin

resistant, nondiabetic individuals as long as the pancreatic  $\beta$ -cell is able to overcome the insulin resistance by maintaining the state of compensatory hyperinsulinemia necessary to achieve this goal.

C. Adipose tissue: In contrast to muscle, adipose tissue is not a major consumer of glucose, and resistance to insulin action on adipose tissue is a reflection of an impairment in its anti-lipolytic activity. The physiological consequences are increases in plasma free fatty acid (FFA) and glycerol concentrations. The antilipolytic action of insulin on adipose tissue differs dramatically from insulin's ability to increase muscle glucose uptake in terms of the characteristics of the dose-response curve. In short, the adipose tissue is much more sensitive to insulin than is muscle. Thus, the plasma insulin concentration that exerts half- maximal suppression of lipolysis is approximately 20 µU/mL; a level that would have a relatively minor stimulatory effect on muscle glucose uptake. However, when the studies are performed over the dose-response curves that are unique to muscle and adipose tissue, there is a very close relationship between insulin resistance to muscle glucose uptake and insulin suppression of adipose tissue lipolysis.

**D. Liver:** The issue of insulin resistance and the liver is the most complicated, and probably the most contentious. To begin with, there is the distinction between insulin modulation of carbohydrate metabolism and lipoprotein metabolism. Furthermore, in contrast to the muscle, where insulin acts at the cell membrane to increase glucosetransport, plasmaglucoseenter stheliverfreely. Thus, liver insulin resistance usually refers to the ability of insulin to regulate hepatic glucose production (HGP). Conclusions as to whether or not there is resistance to insulin inhibition of HGP varies as to how HGP is measured, and the approaches to this assessment, and the resultant conclusion, will be discussed in some detail.

The lipoprotein abnormality most closely linked to insulin resistance at the level of the muscle and the adipose tissue is hypertriglyceridemia. The hypertriglyceridemia in this instance is associated with increased hepatic synthesis and secretion of very-low density lipoprotein triglyceride (VLDL-TG), and there

- is general agreement concerning this issue. It has been argued that the increase in plasma TG concentration is related to the inability of insulin to inhibit hepatic VLDL-TG secretion; i.e., hepatic insulin resistance. On the other hand, it has also been argued that the liver retains normal insulin sensitivity, and it is the combination of compensatory hyperinsulinemia and increased FFA concentrations that results in the hypertriglyceridemia. This controversy will be discussed, and evidence presented in support of the latter point of view.
- **E. Organ systems that remain insulin sensitive:** Both the kidney and the sympathetic nervous system (SNS) retain normal insulin sensitivity at the same time there is resistance to insulin action on muscle and adipose tissue. Thus, compensatory hyperinsulinemia in individuals with muscle insulin resistance acts on the kidney to decrease uric acid clearance, leading to an increase in plasma uric acid concentration. Similarly, increased plasma insulin
- concentrations act on the kidney to increase salt and water retention, increasing the likelihood of hypertension to develop; salt sensitive hypertension occurs primarily in insulin resistant individuals.
- Hyperinsulinemia also enhances SNS activity, contributing to the development of hypertension, both by direct vascular effects, as well as enhancing sodium retention.
- **F. Ovary:** Insulin stimulates ovarian androgen secretion, and the majority of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) are overweight, insulin resistant, and hyperinsulinemic.
- However, PCOS also occurs in nonobese individuals, with normal muscle and adipose tissue insulin sensitivity. Based upon both in vitro and in vivo studies, it appears that the ovary in patients with PCOS is genetically hypersensitive to the ability of insulin to stimulate androgen synthesis and secretion. Consequently, the more hyperinsulinemic the individual, the greater will be the testosterone levels, but individuals with this syndrome can also demonstrate hyperandrogenism in the face of "normal "plasma insulin concentrations.
- **H. Summary and Conclusions':** The phrase "insulin resistance" does not simply translate into one, unequivocal meaning. Furthermore, particularly in nondiabetic individuals, the compensatory hyperinsulinemia that is closely corrected with muscle insulin resistance plays a central role in the adverse physiological and clinical consequences associated with this defect in insulin action. Insulin action varies as a function of the organ system in question, and the insulin dose response curve, and combinations of tissue insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin hypersensitivity can co-exist in a given individual. *Relevant References*
- 1. Reaven GM, Lerner RL, Farquhar JW. Stern MP. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1967; 46: 1756-1767
- 2. Shen S -W, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptakeinnormalanddia beticsubjects. JClinInvest1970;49:2151-2160.
- 3. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. Am J Med 1974; 57:551-560.
- 4. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven, GM. Demonstration of insulin resistance in untreated adultonsetdiabeticsubjectswithfastinghyperglycemia. JClinInvest1975;55:454-461.

- 5. Bernstein RJ, Davis BM, Olefsky JM, Reaven GM. Hepatic insulin responsiveness in patients with
- endogenous hypertriglyceridemia. Diabetologia 1978; 14:249-253.
- 6. Reaven GM, Greenfield MS. Diabetic hypertriglyceridemia: Evidence for three clinical syndromes. Diabetes 1981; 30 (Suppl. 2): 66-75.
- 7. Reaven GM, Mondon C.E Effect of in vivo plasma insulin levels on the relationship between perfusate free fatty acid concentration and triglyceride secretion by perfused rat livers. Horm Metab Res 1984: 16:230-232.
- 8. Fraze E, Donner CC, Swislocki ALM, Chiou Y-AM, Chen Y-D.I, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. J ClinEndocrinolMetab1985; 61:807-
- 9. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A, Chang M-O, Reaven GM. Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1987; 30:622-626.
- 10. ReavenGM.(1988)Roleofinsulinresistanceinhumandisease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
- 11. ReavenGM,HollenbeckCB,ChenY-DI.Relationshipbetwee nglucosetolerance,insulinsecretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. Diabetologia 1989; 32:52-55.
- 12. Skowronski R, Hollenbeck CB, Varasteh BB, Chen Y-DI, Reaven GM. Regulation of non-esterified fatty acid and glycerol concentration by insulin in normal individuals and patients with Type 2 diabetes. Diabetic Medicine 1991; 8:330-333.
- 13. Facchini F, Chen Y-D-I, Hollenbeck C, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediatedglucoseup take,urinaryuricacidclearance,andplasmauricacidconcentrati on. JAMA 1991; 266:3008-3011.
- 14. Jeng C-Y, Sheu WH-H, Fuh MM-T, Chen, Y-DI. Reaven GM. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. Diabetes 1994;43:1440-1444.
- 15. Reaven GM The Fourth Musketeer--from Alexandre Dumas to Claude Bernard. 1995;x Diabetologia 38:3-13.
  16. PeiD, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Bhargava R, Reaven, GM. Relationship between insulin-mediated glucose disposal by muscle and adipose tissue lipolysis in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3368-3372.
- 17.ReavenGM,LithellH,LandsbergL. Hypertensionandassociate dmetabolicabnormalities--the roleofinsulinresistanceandthesym pathoadrenalsystem. N.EnglJ1996;Med334:374-381.
- 18. Reaven GM. The kidney:an unwilling accomplice in syndrome X. Am J Kidney Diseases 1997; 30:928-931.
- 19. FacchiniFSDoNascimentoC,ReavenGM,YipJW,NiP.X,Hum phreysM...Bloodpressure,sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. Hypertension 1999; 33: 1008-1012. 20. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Yeni-Komchian H, Reaven,GM. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia; An insight into the link between plasma insulin and triglyceride concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3085-3088.
- 21. AbbasiF,McLaughlinT,LamendolaC,ReavenGM.Therela tionshipbetweenglucosedisposalin response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthyvolunteers.JClinEndocrinolMetab 2000;85:1251-1254.

144 I Congreso Conjunto (EMDO)

# INSULINIZACIÓN TEMPRANA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. José Esteban Costa Gil (Argentina).

La epidemia de diabetes, aún incontrolable, plantea desafios y dilemas difíciles de resolver para quienes trabajan en ciencias de la salud, sea este cualquiera de los integrantes del equipo de salud o una autoridad de la salud pública de un país, región o del mundo entero.

Transitando el primer cuarto del siglo 21, todavía hay inconvenientes por la diabetes de tipo 2 ya que persisten o se acentúan: a. La Hemoglobina glicosilada, las glucemias en ayunas y prandiales se elevan lenta e inexorablemente a medida que evoluciona la afección, es decir cae la respuesta a fármacos, b. La función de las células-beta se deteriora progresivamente (se opina que se acelera la apoptosis de las células productoras de insulina) c. La afección se acompaña de comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial y dislipidemias, que obligan a un marco terapéutico más amplio y complejo, d. Los tratamientos actuales se entorpecen por el aumento del peso y las hipoglucemias; e. La prevalencia y la incidencia continúan su aumento y aún no se evitan las complicaciones.

Hasta ahora los planes de tratamiento han estado siempre por detrás del inicio y la evolución de la enfermedad. A ello se suman dos problemas relevantes a. La adherencia terapéutica por parte del paciente (v su entorno): b. La inercia médica para iniciar o intensificar apropiadamente el tratamiento aún reconociendo que no se logran los objetivos en pacientes con enfermedades crónicas como la DM Prácticamente ya no se discute: la mayor parte de los pacientes con DM1 se encuentran con insulinoterapia intensificada, en la que se administra una dosis basal (2-3 invecciones de NPH o un análogo lento) y además se aplica un tipo "rápido" en cada comida o bolo, incluso se corrige de acuerdo al valor de la glucemia ("método BBC: basal-bolo-corrección"). Como el tratamiento es dinámico y la tendencia es que el paciente tome la decisión de la dosis a aplicarse, este método conlleva un fuerte proceso educativo y el uso del automonitoreo de la glucemia capilar.

Asimismo, tampoco se diciente en que los diabéticos tipo 2 utilicen insulina en distintas situaciones emergentes y transitoriamente (cirugía, descompensaciones por infecciones, etc.), pero existe un número creciente de pacientes con DM2 que requieren en forma permanente insulinoterapia sola o en combinación con agentes orales para la diabetes, ya que no se logran los objetivos terapéuticos.

Sin embargo, el temor médico (por inexperiencia en el uso oportuno y correcto) y el rechazo de los pacientes (miedo a hipoglucemias, fobia a inyecciones, etc.) para utilizar insulina ha dado lugar a innumerables y equivocadas opiniones, distorsiones y mitos. Por años se ha sostenido la idea que la insulina es la

última opción terapéutica que se debe usar solamente cuando fallan totalmente los AOD, en estadios finales de la enfermedad, en situaciones "especiales" o frente a complicaciones.

Hoy se discute el valor positivo de la insulinización temprana, incluso antes que se provoque una insulinopenia severa (¿reposo de la célula b gluco – intoxicada?) y postergaría su agotamiento definitivo, lo cual es de enorme trascendencia para el sujeto enfermo. Para otros, no se debería inyectar insulina si existe todavía respuesta a estímulos no-glucosa (insulino secretagogos) que permiten usar la propia insulina por vía fisiológica (portal). Lo que no es motivo de controversia es su utilización en cuanto no se logran los objetivos de glucemia (ayunas o posprandial) y de hemoglobina glicosilada. El concepto de agotamiento progresivo de la célula b permite inferir que la mayor parte de las personas con DM2, en la larga evolución de la enfermedad van a finalizar requiriendo de insulinoterapia.

La insulina se puede utilizar en cualquier momento evolutivo de la DM2, en todas las edades y frente a cualquier circunstancia que demande de su aplicación. El tratamiento definitivo con insulina debe ser oportuno, es decir inmediatamente el equipo de salud perciba que el diabético no logra o no mantiene los objetivos terapéuticos con las medidas que está utilizando (bajo adecuada prescripción y correcto cumplimiento).

En la DM2 de acuerdo a la estrategia en cada individuo, se pueden utilizar todos los tipos de insulinas humanas (regular y/o intermedias) o análogos (rápidos y/o extendidos) e incluso las insulinas premezcladas tienen una particular indicación en este grupo de pacientes, por su mayor simpleza de aplicación.

Los planes son variables y adecuados a la persona y a su momento biológico. También la disponibilidad de recursos (distintos tipos de insulina, análogos, jeringas, lapiceras aplicadores, agujas descartables, tiras reactivas y glucómetros para el monitoreo de la glucosa capilar, etc.) puede modificar el plan de insulinoterapia.

El efecto indeseable más frecuente es la hipoglucemia (principal "barrera" en el uso de insulinoterapia). Puede ser de intensidad variable (desde la "sensación" con síntomas de alarma a la pérdida del conocimiento o "hipoglucemia severa" en la que el diabético requiere de la ayuda de un tercero).

Otras preocupaciones para los diabéticos son: el aumento del peso y los "pinchazos".

Las personas con DM2 que mantienen desde el inicio un buen control metabólico (objetivos de glucemia y de no glucemia: lípidos, presión arterial, peso) no solo tienen mejor calidad de su vida, sino que retardan el deterioro de la célula beta y prolongan su expectativa de vida (fenómeno del "legado").

### EJERCICIO FÍSICO PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE SOBREPESO Y OBESIDAD Dr Ricardo Javornik K, MD, VAAC-GSSI (javornikenator@gmail.com)

El sobrepeso y la obesidad se mantienen con una alta prevalencia en los paises desarrollados; los paises de Latinoamerica estan siguiendo la misma evolución. Nuestro país es el cuarto con más sobrepeso u obesidad en hombres en toda America. Recordemos que el sobrepeso y la obesidad contribuyen al desarrollo de enfermedades cardíacas, la hipertensión, la diabetes, a ciertos tipos de cáncer y a determinar problemas y repercusiones socioeconómicos importantes.

La actividad fisica tiene efectos beneficos por modificacion positiva de los factores de riesgo cardiovascular en personas con sobrepeso y obesidad como reducción de la presión arterial, disminución de colesterol de baja densidad (LDL-Colesterol), aumento del colesterol de alta densidad (HDL-Colesterol) y mejoría de la tolerancia a la glucosa. Igualmente tiene efecto positivo sobre biomarcadores inflamatorios vasculares como la

Proteina C Reactiva.

En Instituto para el Corazón, Pulmon y Sangre de los Estados Unidos sugiere la pérdida mínima de 10% del peso para obtener efectos beneficios sobre los riesgos cardiovasculares, aun cuando existe clara evidencia cientifica que se ha visto mejorías en los factores de riesgo cardiovasculares ya con pérdidas de peso entre 3 a 4%. Se considera un peso estable cuando se presenta modificaciones hasta de 3% del mismo; incrementos mayores y sobre el 5% representan un cambio clinico importante que implica observación médica y posible tratamiento. En tal sentido, los diversos grupos científicos relacionados al area (Centro de Control de Enfermedades, Colegio Americano de Medicina del Deporte, Asociación Medica Americana; Asociacion Americana del Corazón,etc) indican que es necesario que las personas realizen más actividad física. Las más recientes investigaciones

indican que una actividad fisica vigorosa realizada entre 120 a 250 minutos por semana es suficiente para prevenir ganancias de peso mayores de 3%.

La mayoria de los estudios, que han utilizado restricciones calóricas (Ej.: Comiendo menos calorías) combinadas con actividad fisica que crean un evidente balance energtico negativo, determinan pérdidas significativas de peso (~5% del peso corporal). En tal sentido, las investigaciones indican que la realización de menos de 150 minutos de actividad física semanal usualmente determina un mínimo efecto sobre la pérdida de peso. Por sobre 150 minutos los efectos son modestos (alrededor de 2,3 kg). Actividad física entre 225 a 420 minutos semanales determinan mayores pérdidas de peso (5 a 7.5 Kgs).

La mayoría de las personas son capaces de perder peso, aun cuando lo más dificil es mantener la reducción obtenida. Una actividad física consistente y continua es el mejor predictor para mantener la pérdida de peso obtenida. En tal sentido, en el caso de mantener el peso, más actividad física es mejor. Donelly en su Investigación indica que una pérdida de >10% del peso en 24 meses, se logró con un promedio de 275 minutos de actividad física semana. Pero que, debido a fallas de diseño metodología de investigación, actualmente no hay una respuesta definitiva cuánto ejercicio es necesario para evitar recuperar el peso. Igualmente sugieren que se debería entrenar 60 minutos por día a moderada intensidad.

Es importante recordar que la actividad física relacionada a las diversas formas de estilo de vía, no es un enfoque organizado para hacer ejercicio. Esta incluye la actividad física espontánea que una persona realiza durante el día (caminando desde el coche a una tienda, a pie de la silla en un teatro, caminar en un supermercado o tienda, caminar en un avión, etc) y que por sí solas no son un medio real para prevenir el aumento de peso y menos para reducirlo. Por otro lado, los enfoques de aumentar la actividad física bajo un patrón de ejercicio definido en tiempo e intensidad aplicables a las actividades de tiempo libre, actividad física laboral, actividad física del hogar y a la actividad fisca para el transporte son muy eficaces para prevenir el aumento de peso inicial. Mientras más activa es una persona, menos

probable es que se convierta en un obeso.

Un punto importante de investigación es si la dieta por si sola" es más efectiva que "dieta asociada a ejercicio físico mayoría de estudios demuestran que cuando la dieta (restricción calórica) y la actividad física se combinan en un programa de control de peso, se producen resultados alentadores en la pérdida de peso. Donnelly y colegas (2009) explican que para una pérdida de peso, el diseño del programa debe crear un déficit de energía (por ejemplo, de 500 a 750) compuesto por el ejercicio (por ejemplo, 250 kilocalorías/día) y la restricción calórica (por ejemplo, 250 kilocalorías/día) para el diario déficit total de calorías (500 kilocalorías en este ejemplo). En los estudios donde los investigadores introducen un déficit de energía de 700 a 1000 kilocalorías por día, la dieta sólo "y" dieta más ejercicio dan lugar a pérdidas similares. Donnelly explica que esto se debe a las adaptaciones metabólicas que "disminuir cualquier efecto aditivo de los gastos de energía de la actividad física sobre la pérdida de peso". Sin embargo, en las investigaciones que el déficit de energía es 500 a 700 kilocalorías/día, la dieta más ejercicio "el

grupo es de aproximadamente 20% mayor que en la intervención hecha solo con la dieta.

Referente al entrenamiento de la fuerza podemos indicar que aporta numerosos efectos positivos sobre la salud cardiovascular. Algunos estudios evidencian que el incremento muscular determinado por el entrenamiento de fuerza ayuda a elevar el metabolismo basal de algunas personas. Otras investigaciones, ha demostrado que algunos programas de fuerza son capaces de incrementar la oxidación de grasa luego del entrenamiento. La combinación de entrenamiento aeróbico con ejercicios de fuerza evidencias mejores resultados en la perdida de peso y de grasa. En los programas de dieta más entrenamiento de fuerza, el entrenamiento de éste último aspecto promueva la preservación o incrementodelamasamagradegrasa.

Finalmente como resumen se presenta la evidencia sustentada por categorías que evalúa la validez de las investigaciones dada por el Instituto para el Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos:

Aspecto	Investigaciones	Categoría de la evidencia
Actividad física (AF) para la prevención del aumento de peso	AF de 120 a 150 min x semama-1, con un equivalente energético equivalente de 1500 a 2000 calorías x semana-1.	А
AF para reducir peso	AF<150 min x semana-1 determina mínima pérdida de peso. AP> 150 min x semana-1 determina pérdidas moderadas de peso de alrededor de 3 a 5 kilogramos. AF > 225 A 420 min x semana-1 determina pérdidas de peso entre 5 y 7 kilogramos, existiendo un patrón de dosis respuesta.	В
AF para el mantenimiento del peso luego de la perdida de peso	Algunos estudios soportan que ~200 a 300 minutos por semana-1 son suficientes para mantener el nivel obtenido aun cuando "más es mejor". Es importante reconocer que no esxites estudios bien diseñados sobre balance energético que den evidencia sobre la cantidad de AF par prevenir la recaptura de peso.	В
AF en la vida diaria	Es un término ambiguo que debe ser definido muy claramente para poder evaluar las investigaciones con respecto a este aspecto. Teniendo en cuenta esta limitación, parece que la AF en el estilo de vida pudiese ser útil para contrarrestar el pequeño desequilibrio energético responsable de inicio de la obesidad de la mayoría de los adultos.	В
AF y restricción dietética	La AF reducirá mas la perdida de peso si la restriccion calorica es moderada, pero no si la restriccion es severa ( <kcal al="" debe="" el<br="" menos="" semana-1="" ser="" x="">equivalente a metabolismo basal</kcal>	Α
Entrenamiento de la fuerza y perdida de peso	No hay evidencia que soporte que el entrenamiento de fuerza sea un medio efectivo para la perdida de peso con o sin restricción calórica nutricional.	В

146

Bibliografia:

American Collegge of Sports Medicine: Appropriate physical activity Intervention strategies for weight loss end `prevention of weight regain. Med Sci Sports Exerc. 35: 459-471;2009 Andersen RE, Wadden TA, Barlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women. JAMA. 1999;281:335-40.

Ball K, Owen N, Salmon J, Bauman A, Gore CJ. Associations of physical activity with body weight and fat in men and women. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:914–9. Bond Brill J, Perry AC, Parker L, Robinson A, Burnett K. Dose– response effect of walking exercise on weight loss. How much is enough? Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:1484–93.

Borg P, Kukkonen-Harjula K, Fogelholm M, Pasanen M. Effects of walking or resistance training on weight loss maintenance in obese, middle-aged men: a randomized trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:676–83. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improvehealth:asystematicreview. JAMA.2007;298:2296–304.

Campbell KL, Westerlind KC, Harber VJ, Bell GJ, Mackey JR, Courneya KS. Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial. Cancer EpidemiolBiomarkersPrev.2007;16:731–9. Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W. Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. Int J Cardiol. 2004;97:115–22.

Christiansen T, Bruun JM, Madsen EL, Richelsen B. Weight loss maintenance in severely obese adults after an intensive lifestyle intervention: 2- to 4-year follow-up. Obesity. 2007;15:413–20. Delecluse C, Colman V, Roelants M, et al. Exercise programs for older men: mode and intensity to induce the highest possible health-related benefits. Prev Med. 2004;39:823–33.

Di Pietro L, Dziura J, Blair SN. Estimated change in physical activity level (PAL) and prediction of 5-year weight change in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:1541–7. Doi T, Matsuo T, Sugawara M, et al. New approach for weight reduction by a combination of diet, light resistance exercise and the timing of ingesting a protein supplement. Asia Pac J ClinNutr. 2001;10:226–32.

Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest exercise trial (MET). Arch Intern Med. 2003;163:1343–50. Donnelly JE, Jacobsen DJ, Snyder Heelan KA, Seip R, Smith S. The effects of 18 months of intermittent vs continuous exercise on aerobic capacity, body weight and composition, and metabolic fitness in previously sedentary, moderately obese females. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:566–72. Donnelly JE, Pronk NP, Jacobsen DJ, Pronk SJ, Jakicic JM. Effects of a very-low-calorie diet and physical-training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. Am J Clin Nutr. 1991;54:56–61.

Esparza J, Fox C, Harper IT, et al. Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physicalactivityasapossiblecauseofobesity.IntJObesRelatMetab Disord.2000;24:55–9. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary (1–3). AmJClinNutr.1998;68:899–917.

Fernandez ML, Metghalchi S, Vega-Lopez S, Conde-Knape K, Lohman TG, Cordero-Macintyre ZR. Beneficial effects of weight loss on plasma apolipoproteins in postmenopausal women. J Nutr Biochem.

2004;15:717-21. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson

TD, Suchard MA, Adler G. Metabolic and weight loss effects oflong-termdietaryinterventioninobesepatients: four-vearresults. ObesRes.2000;8:399-402. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain-a systematic review. Obes Rev. 2000;1:95–111. GoldbergL, ElliotDL, Schutz RW,KlosterFE.Changesinlipidandlipoproteinlevelsafterweightt raining. JAMA. 1984;252:504-6 59. Heilbronn LK, de Jonge L. Frisard MI. et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomizedcontrolled trial. JAMA, 2006:295:1539-48. Hunter GR. Bryan DR. Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra- abdominal adipose tissue in older men and women. Med Sci Sports Exerc. 2002;34(6): 1023–8. Hurley BF, Hagberg JM, Goldberg AP, et al. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering V O2max or percent body fat. Med Sci Sports Exerc. 1988;20(2):150-4. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:662-7. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2001;33(12):2145-56.

Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energyrestrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. Diabetes Care. 2002;25:431–8. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and TreatmentofOverweightandObesityinAdults;T heEvidenceReport.Bethesda(MD):NationalInstitutes of Health; 1998

Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obeseadults: a randomized controlled clinical trial. Am J Clin Nutr. 2004;79:544–51. Norman JE, Bild D, Liu K, West SD. The impact of weight change on cardiovascular disease risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. Int J Obes. 2003:27:369–76.

Norris R, Carroll D, Cochrane R. The effect of aerobic and anaerobic training on fitness, blood pressure, and psychological stress and well-being. J Psychosom Res. 1990;34:367–75. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ,Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA. 2006;295:1549–55.

Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. Int J Obes. 2007; 31:996–1003. Owens JF, Matthews KA, Wing RR, Kuller LH. Can physical activity mitigate the effects of aging in middleaged women? Circulation. 1992;85:1265–70.

Park SK, Park JH, Kwon YC, Kim HS, Yoon MS, Park HT. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on abdominal fat in obese middle-aged women. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2003;22:129–35. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995;273(5):402–7

Perri MG, McAllister DA, Gange JJ, Jordan RC, McAdoo G, Nezu AM. Effects of four maintenance programs on the longterm management of obesity. J Consult Clin Psychol. 1988;56:529—34. Petersen L, Schnohr P, Sorensen TI. Longitudinal study of the long-term relation between physical activity and obesity in adults. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:105—12.

Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals

with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes Care. 2007;30:1374–83. Polak J, Moro C, Klimcakova E, et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity and functional balance between tissue of obese subjects. Diabetologia. 2005;48:2631–40

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342:836–43. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. Obes Rev. 2003;4:101–14.

Schmitz KH, Jacobs DR, Jr, Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24(11):1475–87. Sherwood NE, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ, Murray DM. Predictors of weight gain in the Pound of Preventionstudy.IntJObesRelatMetabDisord.2000;24:395–403. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. Circulation. 2002;105:564–9. Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Whitt MC, Thompson RW, Addy CL, Jones DA. The relationship between pedometer determined ambulatory activity and body composition variables. Int J Obes Relat Metab

Disord. 2001:25:1571-8.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 2005. 6th ed. Washington (DC): U.S. Government PrintingOffice; January 2005. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. DHHS Publication No. (PHS) 91-50212. Washington (DC): U.S. Government Printing Office, Public Health Service; 1990.148. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Fitness, Progress Review, Healthy People 2000.

Washington (DC): U.S. Government Printing Office, PublicHealth Service; December 1998. Wadden TA, Anderson DA, Foster GD. Two-year changes in lipids and lipoproteins associated with the maintenance of 5% to 10% reduction in initial weight: some findings and somequestions. Obes Res. 1999;7:170–8. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med. 2005;353:2111–20. Wing R. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc. 1999;31:S547–52. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. Am J Clin Nutr. 2005;82:2228–25S.

#### BEYOND ENERGY BALANCE George A. Bray, MD, MACP, MACE

A positive energy balance is the basis for obesity. practicalpoin tofviewweareneverinenergybalance. Ratheritisthe adjustment of intake to expenditure with ups and downs in each that determines whether we increase our stores of body fat. For example, there are considerable differences in our energy intake from day to day and meal to meal that have to be balance.

From a Underlying our adaptation to the daily load of food is our genetic make-up. Twinstudiesmakeitclearthatgeneticsplay alargerole, overall. Afewgenes,leptin,leptinreceptor,melanocy te-4receptor, and proopiomelanocortin are a few genes where

disruption can lead to massive obesity, but the contribution of other genes is small. A number of factors contribute to the imbalance in energy intake and output. Portion size is one. Sugar-sweetened beverages are another. Thehighlevelofdietaryf atisalsocontributes. Lowlevels of exercise make it more difficult for the body to adapt to the high levels of fat that we eat. Maternal smoking and diabetes make obesity more likely in the offspring. Lesser amounts of sleep predispose children to obesity. Viruses and environmental chemicals may also play a

role. Some drugs that we use also cause weight gain.

### LESSONS LEARNED FROM THE SCOUT TRIAL George A. Bray, MD, MACP, MACE

Sibutramine (as Meridia or Reductil) was approved for treatment of obesity in 1999. As part of the agreement, The European Regulatory Authories required an outcomes study which was name the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. The trial which began in 2003 enrolled nearly 10,000 men and women who were are high risk for cardiovascular disease, a contraindication in the labeling for this drug. The re was a 6 week run-in when all participants received sibutramine and lost on average 2.6 kg. After that they were randomized

to sibutramine or placebo and followed for an average of 3.4 years with a further loss of 1.7 kg in the sibutramine treated participants. The primary end-point was time from randomization to the appearance of any of the following: cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or cardiac resuscitation. The event rate was 11.4% in the sibutramine comp aredto10.0%intheplacebogroup(Hazardratioof1.16). The design and conduct of this trial provide a framework for understanding the recent decisions concerning drugs for treating obesity.

### METABOLICALLY NORMAL AND METABOLICALLY ABNORMAL OBESITY Elisa Fabbrini (USA)

Although obesity is associated with multiple metabolic risk factors for cardiovascular disease, including insulin resistance, diabetes, and dyslipidemia, many obese persons do not have obvious metabolic abnormalities. It is estimated that about one-third of obese adults are metabolically normal, usually defined by some measure of insulinsensitivityorhaving≤1cardiometabolicabnormality. Itisnot known why weight gain and body fat accumulation causes metabolic abnormalities in some obese persons but not in others. We have found that excessive intrahepatic triglyceride (IHTG) content is a robust marker of obese persons who have metabolic dysfunction (insulin resistance in liver, muscle and adipose tissue and increased VLDL-

triglyceride [VLDL-TG] secretion rate), independent of body mass index, percent body fat, and visceral fat mass. Conversely, obese persons who have normal IHTG content appear to be resistant to developing obesity-related metabolic complications.

The mechanisms responsible for the accumulation of ectopic fat and the development of metabolic disease in some, but not all, obese persons are not completely known, but involve alterations in lipolytic activity, fatty acid trafficking, adipose tissue-mediated inflammation, and a series of cellular factors that regulate insulin action. Weight loss induced by negative energy balance improves or completely normalizes obesity-related metabolic dysfunction.

#### NUEVAS TENDENCIAS EN TERAPIA CELULAR PARA DIABETES MELLITUS

Juan Domínguez-Bendala, PhD. Diabetes Research Institute, University of Miami (USA)

A diferencia de muchas otras enfermedades para las que las terapias celulares no son más que un proyecto a largo plazo, la diabetes de tipo 1 se ha beneficiado de más de dos décadas de tratamientos basados en el trasplante de islotes de Langerhans. De estos estudios se extraen dos conclusiones fundamentales: la primera, que el procedimiento es efectivo; la segunda, que en su configuración actual (aislamiento de islotes a partir del páncreas de donantes fallecidos), la técnica nos ha llevado tan lejos como podía llevarnos. Para que el tratamiento pueda ser empleado a gran escala, el primer obstáculo que debemos superar es la limitada disponibilidad de islotes. Solamente en los Estados Unidos, hay más de un millón de personas con diabetes de tipo 1. Sin embargo, desde el año 2000 apenas hemos trasplantado un millar de pacientes en todo el mundo. Es imperativo definir una fuente alternativa de islotes.

Incansables avances en el campo de la medicina regenerativa ofrecen un panorama más esperanzador a corto-medio plazo: las tres "R" (regeneración, reemplazo y reprogramación) son una

realidad experimental en numerosos centros de investigación alrededor del mundo. La regeneración, naturalmente, atañe a la estimulación de los mecanismos naturales que existen en nuestro organismo para modificar la masa de células beta en respuesta a determinadas demandas metabólicas (embarazo, obesidad, etc.). l reemplazo de células beta es el objetivo primordial de todas las terapias de trasplante y el fundamento de todas las terapias basadas en el uso de células madre, tanto embrionarias (ES e iPS) como adultas (mesenquimales y del árbol biliar extrahepático, entre otras). Finalmente, la reprogramación hace uso de novedosas técnicas que nos permiten manipular casi a nuestro antojo el destino celular, y convertir células de un tejido en otro. El conocimiento adquirido a lo largo de veinte años de trasplante de islotes nos permite afrontar el futuro con optimismo y en la certeza de que la curva de aprendizaje ya ha sido delineada. El estudio de estas tres "R" para el desarrollo de terapias regenerativas del páncreas es una prioridad fundamental de nuestro laboratorio, y la base de la presente ponencia.

### OBESIDAD: ESLABÓN ENTRE GENÉTICA Y AMBIENTE Julio C. Montero (Argentina)

La improbable modificación del material genético en los últimos cientos de años permite afirmar que los cambios fenotípicos experimentados por la especie humana deben atribuirse a fenómenos ambientales.

El carbono ambiental transformado en hidrocarburos por lo vegetales, efecto amplificado por la optimización de los medios de producción de alimentos, ha posibilitado la sobreoferta de nutrientes energéticos a bajo precio estableciendo la base de la epidemia de sobrealimentación que conduce a la obesidad y a los dismetabolismos que se le asocian.

La interacción de comestibles de laboratorio con el sistema de recompensa induce a un desplazamiento del 'punto de satisfacción' producido por esos comestibles que llevan a un aumento de su ingestión. Los sabores dulce y salado, los primeros reconocidos por los humanos, y preferencias principales, están presentes, solos o combinados, en la mayoría de los comestibles procesados descalibrando hacia el lado del consumo los sistemas de regulación alimentaria. El reemplazo de una alimentación tradicional rica en micronutrientes y en agua a otra concentrada en grasas y carbohidratos se acompañó del cambio hacia un modelo más adiposo.

Los países más desarrollados están sufriendo este cambio de manera acelerada. En los Estados Unidos, todos los Estados tienen una prevalencia de obesidad superior al 20 % y ninguno inferior al 15 %, con 9 por encima del 30, mientras que en la población de 10 a 16 años pasó del 13.3 en 1976 al 34.3 % en 2008. Esta transición fenotípica acompaña a la nutricional, y a la metabólica, como una adaptación forzada al aumento de las calorías ingeridas. Las de grasas pasaron desde algo más del 20 % hace 10.000 años a casi el doble en el siglo XX. La grasa saturada se duplicó (7 – 8 % al 15%) en el mismo lapso, mientras que el desproporcionado aumento de omega 6 en la alimentación ha alterado su armonía con los omega 3 a nivel celular produciendo efectos inflamatorios, trombogénicos y vasoconstrictores.

La Revolución Industrial posibilitó la fabricación masiva de los comestibles procesados y ultraprocesados que transformaron la alimentación a través de un márquetin efectivo dirigido a la población y a los nutricionistas. Parte de ese márquetin comprende proclamas de salud con que esos comestibles parecen haber seducido tanto a los Organismos de Salud como a numerosas Sociedades Científicas.

La creencia de que de los efectos particulares de algunos

nutrientes dependerán los efectos biológicos de un alimento y hasta el de una comida posibilitó la generación de mitos científicos como los que desplazaron a las carnes rojas y al huevo por el temor a la disfunción endotelial atribuible a las grasas saturadas y al colesterol alimentario.

La afirmación de que el aceite de soja es una indiscutida fuente de omega 3 omite el concepto de que lo es más aun de omega 6 (8 veces más), asegurando que la relación entre esos omegas continúe desventajosa. En tanto, el aceite de oliva aporta un 13 % de grasas saturadas, mucho más del doble que igual cantidad de carne vacuna de pastoreo. Un marco teórico de este tipo creó las condiciones para justificar el desplazamiento de alimentos que durante 4.000.000 de años acompañaron a la especie y el reemplazo por otros más modernos, en su mayoría desprovistos de agua y micronutrientes y ricos en aditivos y "adictivos"

Numerosos comestibles procesados, proclamados saludables por la presencia (o ausencia) de alguno de sus componentes aislados del alimento originalmente proveedor les abrieron la puerta grande de la nutrición. Así, la fibra separada del vegetal cobró la misma jerarquía, y aun más jerarquía, que el vegetal que la provee, aunque este adicionalmente aporte nutrientes, antioxidantes y vitaminas que bien podrían ser los responsables de las asociaciones saludables.

Las sucesivas Pirámides alimentarias han coincidido con la dirección que ha tomado la alimentación de la población y sorprendentemente también lo han hecho con las enfermedades de la transición nutricional.

Los datos del NHANES III muestran que la disminución de las grasas totales y saturadas se ha acompañado de un aumento del ingreso energético total a expensas de los carbohidratos. La asombrosa coincidencia entre las recomendaciones oficiales a la población norteamericana con la realidad, daría a pensar si no fueron redactadas en base a la tendencia del consumo espontáneo más que a la obediencia a recomendaciones médicas hacia una alimentación más hidrocarbonada y menos grasa.

Deformaciones de este tipo han posibilitado la instalación de un modelo alimentario que interactúa defectuosamente con el genoma.

La similitud genética entre el Homo Sapiens y nuestros parientes simios sugiere que una pirámide alimentaria más próxima a la de estos últimos podría representar un patrón alimentario más amigable para nuestro genoma.

#### RASTREO Y TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

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

El embarazo requiere aumento de hormonas tiroideas (HT) debido al incremento de la TBG y al mayor espacio de distribución extratiroidea de T4 en la primera mitad de la gestación. La respuesta de producción de HT depende de una adecuada ingesta de vodo y de la integridad de la glándula tiroidea. Las HT son esenciales para el desarrollo cerebral normal, y durante la embriogénesis, provienen de la madre. Los altos niveles de GCH, por su acción agonista símil de TSH, estimulan la formación de HT maternas, las cuales disminuven los niveles de TSH. Una proporción significativa de mujeres embarazadas con ligeras elevaciones de TSH podrían no ser diagnosticadas si se usan los límites normales recomendados fuera del embarazo. Así, se ha propuesto como valor de referencia de TSH para el diagnóstico y tratamiento de anormalidades tiroideas, 2,5 uU/ mLen el primer trimestre y 3 uU/mL en el segundo y tercer trimestre.

Entre las deficiencias tiroideas del embarazo están el hipotiroidismo manifiesto (HM: 0,3- 0,5%), el hipotiroidismo subclínico (HS: 2-3%) y la hipotiroxinemia aislada (HipoT4: 1,3%;T4L baja sin elevación de TSH).La causa principal de hipotiroisimo primario sigue siendo la deficiencia de yodo; en regiones suficientes de yodo, la causa más común es la tiroiditis autoinmune crónica. La autoinmunidad tiroidea se encuentra en el 5 a 20% de las embarazadas y es un riesgo para hipofunción tiroidea. La mayoría de los estudios, aunque no todos, muestran asociación entre HM, HS e HipoT4 y complicaciones maternas y fetales. Se describe aborto, anemia, hipertensión, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro, hemorragia post-parto, bajo peso al nacer, distress respiratorio, muerte fetal y perinatal y coeficientes intelectuales bajos en los

hijos. Son más frecuentes en el HM, y el riesgo disminuye con el tratamiento adecuado con levotiroxina.

Existe controversia sobre si el descarte de hipotiroidismo en el embarazo debe ser universal, midiendo TSH a todas ellas, o debe ser seleccionado, determinando TSH solo a mujeres con alto riesgo. La guía de manejo, suscrita por varias sociedades, recomienda el descarte seleccionado, debido a falta de estudios que demuestren beneficio con el tratamiento. Realizaren mujeres con historia de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis postparto o lobectomía de tiroides; con historia familiar de enfermedad tiroidea, bocio, presencia de anticuerpos antitiroideos, manifestaciones de disfunción tiroidea, incluyendo anemia, colesterol elevado, hiponatremia: con diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunitarias, antecedente de infertilidad, terapia previa de irradiación de cabeza y cuello e historia de aborto o parto de pretérmino. Muchos expertos consideran que va existe suficiente evidencia que justifique el descarte universal.

La levotiroxina es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo materno, si el estado de nutrición de yodo es adecuado. La dosis de reemplazo en el embarazo es de 2-2,4 ug/kg/día. El objetivo es alcanzar y mantener T4L y TSH normales. Después del nacimiento, la mayoría de las mujeres necesitan disminuir la dosis de levotiroxina.

Krassas et al. Thyroid function and human reproductive health. Endocrine Reviews 2010;31:702. Lazarous J. Thyroid function in pregnancy. British Medical Bulletin 2011:97:137.

Abalovich et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy: Practice Guideline. J ClinEndocrinolMetab 2007;92:S1.

### DIABETES MELLITUS, OBESIDAD Y CÁNCER Dra. Yenica Chaftare (Uruguay)

La Diabetes mellitus tipo 2 está asociado con cáncer de colon, páncreas, y mama en la postmenopausia. El incremento de riesgo para el cáncer de colon es de 30%, de 50% para el cáncer de páncreas, y de 20% para el de mama. El principal vínculo entre cáncer y diabetes mellitus, es la asociación con obesidad e insulinoresistencia, sugiriendo otros factores aparte de la glucosa.

Aunque la relación cáncer y obesidad se conoce desde hace mucho tiempo, no existe una fuerte conciencia a nivel de la población en general casi un 95% de la población desconoce esta asociación. Múltiples estudios epidemiológicos demuestran que la obesidad está relacionada con una mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer. Un 40% de las neoplasias de endometrio, 25% de las neoplasias renales y10% de los canceres de colon y mama podrían evitarse si se mantuviera un IMC por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup>. Con la obesidad también se incrementa el riesgo de morir por cáncer. Existe evidencia sólida de la asociación entre el exceso de la adiposidad y el riesgo de adenoma o cáncer colorectal, cáncer de mama (postmenopausia), cáncer de endometrio, cáncer renal, adenocarcinoma de esófago (no de células escamosas) . Hace 25 siglos atrás Hipócrates señalo que los factores como la alimentación, el estilo de vida, el clima y la geografía eran la clave para comprender el origen de las enfermedades. En la actualidad existe consenso que el 80% de los cánceres en el ser humano están relacionados causalmente con hábitos de vida o con factores ambientales. No se sabe con exactitud cuales son los mecanismos íntimos que hacen que los individuos con sobrepeso u obesidad tengan un mayor riesgo de desarrollar cáncer, se han planteado un número posibles de procesos biológicos, genéticos, alteraciones hormonales, la inflamación crónica, con alteración a nivel de la citoquinas

producidas en el tejido adiposo, la sobrealimentación, cambios anatómicos y no metabólicos relacionados con obesidad, inactividad física, constituyen los principales factores que han sido implicados en la mayor prevalencia de cánceres en sujetos obesos (4). Entre las alteraciones hormonales se encuentra la hiperinsulinemia una característica del estado de insulinoresistencia, lo cual favorece que la insulina pueda unirse además de su propio receptor a los receptores de IGF-1(factores de crecimiento similares a la insulina), favoreciendo también su síntesis hepática de IGF-1. Acciones directas de la insulina en el estimulo de la proliferación celular vía MAPK, y su acción antiapoptótica. Aumento de hormonas sexuales .El cáncer, al igual que otras enfermedades crónicas, en gran medida puede prevenirse. Las recomendaciones generales del informe del WCRF/AICR de 2007 sobre régimen alimentario y cáncer indican: Mantener un IMC entre 21-23 kg/m2. Mantenerse físicamente activo como parte de la vida cotidiana. La actividad física en forma regular disminuye la prevalencia de cáncer independientemente de cambios o no en el IMC. Evitar las bebidas azucaradas y los alimentos con alta densidad energética. Comer más de una variedad de vegetables, frutas, granos y legumbres, como porotos. Consumir al menos 8 porciones de verduras sin almidón y frutas todos los días. Limitar la ingesta de carnes rojas (vacuno, cerdo, cordero). Luego del tratamiento, los sobrevivientes de cáncer deberían seguir las recomendaciones para la prevención de la enfermedad. Sin duda queda mucho por aprender acerca de los mecanismos que relación la diabetes mellitus, obesidad y el cáncer, entre tanto, es importante dado el reconocimiento del impacto que tiene la obesidad en el

riesgo de cáncer y de muerte por el mismo, se promuevan la adopción de medidas preventivas para la población general.

### TALLER DE ULTRASONIDO TIROIDEO: LA GLÁNDULA TIROIDES MAS ALLA DE LA PALPACIÓN

Dr. Luis R Figueroa V. Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Universitario de Caracas

El ultrasonido se ha establecido firmemente como el método de elección para visualizar la glándula tiroides. Concomitantemente con esto el desarrollo avasallante de la tecnología ha permitido nuevas aplicaciones como la elastografía, y de forma importante ha disminuido el costo de los equipos así como ha desarrollado la portabilidad de los mismos.

Tradicionalmente este tipo de estudio estaba reservado a los radiólogos sin embargo una tendencia originada en Europa

y adoptada en los últimos años en los Estados Unidos ha incrementado el uso de esta tecnología por los endocrinólogos como lo hacen otros especialistas: gastroenterólogos u obstetras. El ultrasonido ha ingresado por la puerta grande a las clínicas de tiroidesendiversos hospitalesdelmundo.

Este taller presenta la visión no solo de la imagenología pura, sino una orientación clínica, para que los endocrinólogos interesados en el estudio de la tiroides puedan obtener la herramienta.

#### RETINOPATÍA DIABÉTICA

#### Juan Yepez (Venezuela)

Laretinopatíadiabética esunamicroangiopatíaprogresivaque se caracteriza por lesiones y oclusión de los vasos pequeños. Es la segunda causa de ceguera legal en adultos de 20 a 74 años en los países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud estima que 15 millones de personas en EEUU tienen Diabetes Mellitus y el 50% de estos no han sido diagnosticados. Aunado a esto, la mitad de los 8 millones de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus, no acuden a consulta oftalmológica. Actualmente se estima que más de 4 millones de personas en EEUU tienen retinopatía diabética, y se espera que aumente a 7.2 millones para el año 2020. Casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 a lo largo de las siguientes dos décadas del diagnóstico desarrollan retinopatía. En los pacientes con diabetes tipo 2, hasta el 21% muestra ya una retinopatía en el momento del diagnóstico y la mayoría desarrollan mayor o menor grado de retinopatía en las siguientes décadas.

La patogénesis de la retinopatía diabética consiste como consecuencia de la hiperglicemia crónica que produce un aumento de lactato, sorbitol y fosfatos; lo que dará lugar a la

aparición de edema intracelular; este provocará la formación de sustancias como: el óxido nítrico, los radicales libres o el VEGF (Vascular endotelial growth factor), que producirán lesiones vasculares y rotura de la barrera hematorretiniana interna con formación de edema extracelular.

La Angiografía con fluoresceína y la Tomografía de coherencia óptica son técnicas diagnósticas q contribuyen en el estudio y manejo de la retinopatía diabética.

Según el ETDRS las causas de pérdida de agudeza visual en los pacientes con retinopatía diabética serían: la presencia de hemorragia vítrea, el edema macular y el desprendimiento de retina traccional. Actualmente el tratamiento para estas complicaciones es la terapia antiinflamatoria con corticoesteroides y anti VGEF (factor de crecimiento vascular endotelial por sus siglas en inglés) vía intravítreo además de la terapia de panfotocoagulación con láser en los casos de edema macular diabético y la vitrectomía en casos de hemorragia vítrea, síndrome de tracción vitreomacular y desprendimiento de retina traccional.

#### SÍNDROME METABÓLICO INFANTO JUVENIL

#### Prof. Dra. Cristina Bazan Universidad Nacional de Tucumán-Argentina

El sobrepeso infantil se asocia a sobrepeso/obesidad en la edad adulta y constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. El tejido adiposo en obesos expresa una cantidad incrementada de proteínas proinflamatorias.

El TNF-α, producido por adipocitos, macrófagos y células endoteliales, ejerce un efecto deletéreo sobre la función vascular. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de TNF-α en una población infantojuvenil con sobrepeso y su relación con otras variables clínicas y bioquímicas. Se estudiaron 80 niños con sobrepeso (8 v/12 m) que concurrieron al Servicio de Endocrinología de un hospital de Pediatría en el año 2009, de edades entre 8-13 años y 40 niños controles, en los que se midió la circunferencia de cintura (CC) y se calculó el IMC. Se consideró criterio de inclusión una CC mayor o igual al percentilo 90 para edad v sexo.

En ambos grupos se determinó: glucemia en ayunas (mét. glucosa oxidasa), insulina plasmática (met.

ECLIA), fibrinógeno (mét. coagulométrico), uPCR (mét. inmunoturbidimétrico), TNF-α (mét. ELISA), perfil lipídico (mét. enzimáticos), eritrosedimentación y se calculó el HOMA.

Los datos se analizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows, expresándose como la mediana y rango intercuartil. El coeficiente de Spearman se utilizó para investigar las correlaciones entre las variables estudiadas. Un p<0.05 se consideró significativo.

Los niveles de TNF- $\alpha$  fueron mayores en los sujetos con sobrepeso [15,4(13,2-24,0) vs. 12,7(11,2-14,8) pg/ml; p=0,03]. También resultaron estadísticamente más elevados que los controles los valores de fibrinógeno, insulina plasmática, índice HOMA, uPCR, eritrosedimentación y triglicéridos. El TNF- $\alpha$  se correlacionó con la CC (r= 0,65; p=0,02).

Los niveles elevados de TNF-α encontrados, junto a los de uPCR y Fg, confirman un estado proinflamatorio asociado a obesidad abdominal en la población estudiada.

# ¿SON LAS CÉLULAS MADRE EL FUTURO DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO? CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.

### Dr. Claudio Urosa (Venezuela)

En la búsqueda de un tratamiento permanente y eficaz de nuestrosmiles de pacientescondiabetesmellitus leregeneración de las células B del páncreas ha sido un anhelo tanto de los pacientes, de los clínicos y de los investigadores, aspirando alcanzar un adecuado control metabólico con los mínimos riesgos. Entre estos las diversas formas de trasplante de páncreas o de células B ha representado un gran avance. La comunidad científica está dirigiendo gran parte de sus investigaciones

al uso de las células madre (CM) por su capacidad de transformarse en células productoras, sensibilizadoras ysintetizadoras deinsulina(1). Estas células fundamentalmente tienen dos orígenes: 1- CM adultas (CMA) o somáticas provenientes de la médula ósea , sangre del cordón umbilical, células mesenquimáticas, adipocitos, acinos y ductos pancreáticos etc. 2- de embriones humanos (CME) "sobrantes" de técnicas de fertilización in vitro (FIV), de transferencia

nuclear (clonación), o de embriones muertos.

La bioética busca que las acciones en medicina e investigación sean correctas en función de unos valores y de unos bienes básicos como lo son el respeto por la vida y a la dignidad de la persona humana. La experiencia con CM adultas no tiene objeciones intrínsecas desde el punto de vista ético y a su vez cada día se demuestran los avances y su futuro en la terapia regenerativa celular (2).

Las CME se obtienen de la masa celular interna del embrión lo cual le daña gravemente y determina su muerte. Desde el momento de la fecundación el embrión humano tiene toda la carga genética y la organización celular y su ulterior desarrollo es un continuo sin interrupción hasta alcanzar la madurez. Algunos utilizan el término "pre-embrión" antes de los 14 días de gestación para significar que no se puede hablar de vida humana propiamente dicha como el célebre informe Warnock en Inglaterra, sin embargo no han podido demostrar que el embrión en esa etapa NO es humano (5)

La otra fuente de embriones a través de la clonación, bien sea terapéutica o reproductiva, está seriamente cuestionada, ya que producir embriones humanos para su manipulación es éticamente ilícito y estimular o hiperestimular la producción de óvulos en la mujer con fines de investigación también estaría cuestionado por el riesgo que representa. Muchos científicos piensan que la investigación con CME no tiene lugar entre otras cosas por el problema del rechazo inmunológico y el desarrollo

de tumores a partir de dichas células (3,4)

Por lo anterior hablamos del estatuto del embrión humano que toma en cuenta sus derechos, el primero el derecho a la vida y su dignidad como persona. Por lo tanto destruir vidas humanas para salvar a otras no es éticamente admisible.

Otras consideraciones éticas importantes en este tema:

El deber del científico y de los medios es el de divulgar la verdad científica y los avances en esta materia como lo debe ser en relación con las CMA.

Como todo procedimiento médico diagnóstico, terapéutico o de investigación debe ser conocido por quienes participan en él y por lo tanto deben dar su consentimiento informado.

La terapia regenerativa celular puede algún día ofrecer un tratamiento mejorado de la DM y una cura potencial.

Las diversas aproximaciones están en etapa de desarrollo pre clínico y no deben ser ofrecidas a los pacientes hasta que se demuestre su seguridad así como una mayor eficacia que las terapias existentes (1).

En la actualidad en el mundo y en nuestro país hay personas que ofrecen tratamiento con CM a pacientes diabéticos lo cual tiene graves objeciones por lo anteriormente expresado así como el hecho de no haber un control de la calidad científica y tecnológica de lo que se hace creando falsas expectativas e induciendo muchas veces a los familiares a incurrir en grandes gastos económicos.

#### EVIDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Rodolfo Rey. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE- CONICET), División de Endocrinología, Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. rodolforey@cedie.org.ar

La talla baja es un motivo de consulta muy frecuente en pacientes en edad pediátrica. Talla baja idiopática es un diagnóstico reservado para pacientes con una talla por debajo de lo normal para la edad sin que se encuentre una etiología. La definición de talla baja idiopática requiere no sólo la existencia de una talla por debajo del tercer percentil (es decir, más de 2 desvíos estándares por debajo de la media poblacional), sino también que el niño haya nacido con talla y peso adecuado para la edad gestacional, posea proporciones corporales normales, no muestre evidencia de deficiencias endocrinas ni de enfermedad orgánica crónica o psiquiátrica o afectación emocional severa o trastornos en la alimentación. La estimación precisa de la prevalencia de talla baja idiopática es difícil de obtener, pero se estima que entre un 5% y un 9% de los niños con talla por debajo del tercer percentil -es decir, un 0,2 % de todos los niños- podrían ser candidatos al tratamiento con hormona de crecimiento. Dado el impacto que ello tendría, es necesaria una evaluación cuidadosa de la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en estos pacientes.

Un metanálisis (Bryant J et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007) incluyó 17 ensayos clínicos controlados (total 738 pacientes) con el objetivo de evaluar los efectos clínicos de la hormona de crecimiento recombinante en niños con talla baja idiopática. Los estudios eran heterogéneos en sus criterios de inclusión y regímenes de tratamiento. En términos de talla

adulta, se halló una diferencia significativa a favor de los tratados. Como limitaciones, la falta de análisis por intención de tratar y el bajo número de pacientes incluidos hizo que las conclusiones tuvieran un nivel de evidencia 2b. Desde entonces, se publicaron 6 estudios que incluyen niños con talla baja idiopática para evolución del efecto del tratamiento con hormona de crecimiento. Uno de ellos (Albertsson-Wikland K et al. JCEM, 2008) evaluó talla final con diferentes regímenes de hormona de crecimiento; otros dos trabajos (van Gool SA et al. Eur J Endocrinol, 2010 y van Gool SA et al. JCEM, 2007) evaluaron talla final en pacientes tratados con hormona de crecimiento y análogo de GnRH; otros dos (Cohen P et al; for American Norditropin Study Group. JCEM, 2010 y Kriström B et al. JCEM, 2009) analizaron velocidad de crecimiento en los 2 primeros años de tratamiento con diferentes dosis de hormona de crecimiento: finalmente un trabajo (Bakker B et al. JCEM, 2008) evaluó la velocidad de crecimiento al final del primer año de tratamiento. Del análisis de los mismos, surge que: a) existen muy pocos estudios con evolución de talla final; b) el tratamiento con hormona de crecimiento a 0.22-0.45 mg/ kg/sem aumenta la talla final en aproximadamente 0.7 SDS (si bien la dispersión es alta: 0.03- 1.10 SDS); c) el nivel de evidencia por ahora es moderado (2a-b, Calidad B-C); d) sería conveniente disponer de una definición operacional de talla baja idiopática y de ensayos clínicos de mayor calidad (menos sesgos por pérdida, mayor poder).

#### TALLER DE PIE DIABÉTICO

Dra. Geritza Urdaneta de Suárez, Dra. Yoleida Rivas de Casal, Dra. Kattyuska Valero Leal (Venezuela)

El Pie diabético, es una complicación frecuente, costosa y devastadora, que puede evitarse con adecuadas medidas de prevención. Su origen mixto, neuropático y vascular conlleva a la aparición de úlceras en los pies que se infectan con facilidad y que son la causa más frecuente de amputación de miembros inferiores del paciente diabético.

A pesar, de su frecuencia y complejidad, puede ser prevenida

con la instauración de medidas preventivas básicas en todos los niveles de Atención Sanitaria de nuestro país. La medida preventiva más efectiva y de mayor alcance es sin duda la Educación Continua de nuestro equipo de salud, y a su vez de los pacientes y cuidadores mediante la divulgación de material educativo que indique las guías para el auto cuidado de los pies. Diferentes consensos y guías de atención de pacientes

diabéticos incluyen a la Educación como la piedra angular del tratamiento

Todo paciente diabético, debe ser evaluado con un examen integral y completo de sus pies por lo mínimo una vez al año, para pesquisar la presencia de Neuropatía diabética (ND) y Enfermedad Arterial Periférica (EAP). La principal causa de pie diabético es la presencia de ND, sobre todo si está asociada a la co existencia de deformidades e isquemia.

El abordaje del paciente por un equipo multidisciplinario debe

ser parte de la atención primaria o básica, el binomio medicoenfermera, debe ser entrenado en todos los niveles para identificar, manejar o referir un paciente con esta patología desde etapas iniciales hasta los niveles superiores de atención, donde serán atendidos por especialistas en el área.

La educación, el auto examen de los pies, el entrenamiento del equipo de salud y el manejo adecuado y oportuno, será el método máseficazparadisminuirelgran númerodepacientesdiabéticos discapacitados por esta complicación.

### THE USE OF THYROID HORMONE ANALOGUES TO TREAT OBESITY AND DYSLIPIDEMIAS Dr. Antonio Bianco. USA

Thyroid hormones (TH) analogues are designed to provide receptor selectivity and thus to harness desirable TH effects without provoking unwanted side effects. At least two isoforms of TR are known, TRα and TRβ and tissues express different sets of TR: some express approximately similar amounts of TR $\alpha$  and TR $\beta$ , as it is the case of brown adipose tissue; or they show a predominant ex- pression of one of those isoforms. For example, liver, pituitary gland, and pancreatic βcells predominantly express TRB isoforms, whereas skeletal muscles, myocardium, brain and bone preferably ex-press TRα isoforms. There was a recent effort to develop thyroid hormone analogues that bind pre-ferentially to TR $\alpha$  or TR $\beta$ , thus allowing for tissue specificity. CG-1 is a modified thyroid hormone molecule that binds to TRB with the same affinity as T3 does but has a tenfold lower affinity to TRa. Trost et al. (2000) validated its biological significance by demonstrating that T3 and CG-1 lower serum cholesterol and triglycerides in hypothyroid rats with similar potencies whereas only T3 affects the heart. In the myocardium, two TH-responsive genes were looked at: the MHCα (myosin heavy chain; predominates in the euthyroid myocardium) and MHCβ isoforms (predominates in the hypothyroid myocardium). In hypothyroid animals, treatment with T3 normalizes this pattern whereas equimolar amounts of CG-1 do not. Of note, in the same hypothyroid animals, treatment with GC-1 normalized serum cholesterol and triglycerides. As TH accelerates bone turnover and decreases bone mass, Freitas et al. (2003) gave equivalent doses of T3 and CG-1 to euthyroid rats: whereas T3-treatment decreased bone mineral density, CG-1, in the same doses that lowered serum cholesterol by about 20%, had no effect on bone mineral density, a finding that was recently observed in hu-mans as well. Treatment with TRB selective agonists is often summarized as lowering T4 and free T4, and leaving T3 and TSH in the normal range.

This indicates that there is some level of TSH suppres-sion at the pituitary gland otherwise TSH would have to increase in the face

of a lower serum free T4. However, the critical message is:  $TR\beta$  selective agonists do not seem to affect the heart or the skeleton while lowering serum cholesterol and triglycerides. In addition,  $TR\beta$  selective agonists have an additive effect on lowering serum cholesterol when given together with statins. In a clinical trial conducted with patients with mild hypercholesterolemia and treated with GC-24 for 14 days, serum cholesterol levels were reduced without changes in heart rate, rhythm or blood pressure. The study by Grover et al. (2004) showed that T3 as well as CG-1 effectively increased O2 consumption in rats. This led to the study of Villicev et al (2007), whom found that T3-treated animals increased their appetite, but GC-1 (equimolar amounts) did not. As appetite regulation is modulated by TH at the hypothalamus, this finding suggests that CG-1 has limited effects, if any, at the hypothalamus.

Treatment with TRβ selective agonists protects mice from high fat diet (HFD)-induced obesity. Mice were given a HFD and over a 30-60 days period and treated with equimolar amounts of T3 or GC-1. In both groups, treatment prevented the gain in body fat and the glucose intolerance associated with the HFD. However, only in the GC-1-treated animals this happened without cardiac consequences. These metabolic effects of TRB selective agonists seem to be linked to induction of UCP1 in brown adipose tissue in rats, as observed by Ribeiro and Brent (2001). This pathway was recently revisited and found to be active in mice as well, in two studies in which Amorin et al (2010) and Cas-tillo et al (2010) demonstrated that a number of metabolically relevant genes are upregulated in the brown adipose tissue of selective TRB agonists- treated mice. This correlated well with induction of O2 consumption. In addition, these studied showed that even isolated brown adipocytes respond to treatment with GC-1 by upregulating the expression of a number of metabolic relevant genes, some-thing that is not observed in skeletal myocytes given the predominance of TRα in these cells.

### TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS Dra. Ana Cristina Colmenares (Venezuela)

Las displasias óseas descritas con una incidencia de 30-45/100000 RN, constituyen un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades (+ de 200 entidades) caracterizadas por alteraciones del desarrollo esquelético y el crecimiento óseo que originan talla baja. Representan un reto diagnóstico por su amplia variabilidad fenotípica (con o sin desproporción de los segmentos

corporales, déficit estaturales de grados variables), en algunos casos opción terapéutica de hormona de crecimiento (rhGH) y el interés a anticipar y monitorear posible complicaciones. Se ha descrito una elevada frecuencia de displasias óseas en niños con talla baja idiopática y RCIU. Además la talla baja familiar constituye un factor de riesgo de displasia ósea.

Han sido publicados múltiples estudios (generalmente basados en pequeño número de pacientes) sobre el riesgo y beneficio del uso de rhGH en pacientes con algunas

displasia óseas. En la mayoría de ellas, tales como la Pseudoacondroplasia, las displasias poliepifisarias, metafisarias, espondiloepimetafisarias y las displasia acromicricas, el tratamiento con rhGH ha mostrado pocos beneficios desde el punto de vista estatural, además de un incremento en el riesgo de complicaciones tales como dolor, limitación funcional, estenosis del foramen oval, osteoartrosis de la cadera, contracturas articulares y desproporción de los segmentos corporales. En el caso particular de la Acondroplasia algunos estudios publicados a talla final refieren una mejora estatural de 0.5 a 1.6 DS tras el uso de rhGH, sin embargo no existe consenso en relación a su uso. En el caso de la Osteogénesis Imperfecta, algunos estudios muestran una mejora estatural significativa comparado con el grupo tratado sólo con bifosfonatos, sin embargo su uso continúa siendo una indicación experimental. Dos displasias óseas, mucho más frecuentes

de lo que imaginamos, especialmente en pacientes con antecedente de talla baja familiar y talla baja idiopática,

la Discondrosteosis y la Hipocondroplasia, son entidades genéticas (la primera por haploinsuficiencia del gen SHOX y la segunda por mutaciones del gen FGFR3) cuyo tratamiento con rhGH ha sido aprobado, demostrando una mejora estatural significativa (alrededor de 1DS) sin mayores efectos colaterales y por tanto de un interés diagnóstico particular. Ambas patologías deben considerarse como diagnóstico diferencial en caso de pacientes con talla baja idiopática, talla baja familiar, con o sin desproporción de los segmentos corporales y confirmarse desde el punto de vista radiológico. La Discondrosteosis se caracteriza por la deformidad de Madelung, curvatura y ensanchamiento radial, triangulación del extremo distal del radio, piramidalización del carpo. En la Hipocondroplasia se aprecia acortamiento del espacio

interpedicular entreL1-L4tantode frente como lateral v acortamiento de los cuellos femorales. En ambas patologías la rhGH debe usarse a dosis fuertes (equivalente Turner, RCIU) hasta alcanzar talla final, y con especial vigilancia desde el punto de vista metabólico, segmentos corporales y columna. Conclusiones: 1. No etiquetar al niño con diagnóstico de talla baja idiopática/familiar sin antes descartar displasias óseas incluso sin desproporción corporal. 2. Realizar radiografías en niños con talla baja idiopática, talla baja familiar y RCIU. 3. Hacer radiografías a los padres e incluso abuelos, en caso de talla baja familiar. 4. Interpretación por equipo especializado de las radiografías. 5. Indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en niños con probable diagnóstico de discondrosteosis o hipocondroplasia, a dosis fuerte.6. Contraindicación del tratamiento con rhGH en casos específicos.

#### TRATAMIENTO INTEGRAL DEL PACIENTE CON DIABETES Y DEPRESIÓN

#### Dr. Felix M. Escaño Polanco, Republica Dominicana

El último reporte de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) indica que la prevalencia de diabetes en las siete regiones geográficas del mundo ha alcanzado niveles epidemiológicos de importancia, estimándose la prevalencia de la misma en 285 millones para el 2010, lo cual representa un incremento en relación al 2007 de 39 millones y de continuar este ritmo para el 2030 se estima que existirán 439 millones de diabéticos en el mundo (1).

A este proceso de aumento progresivo de la diabetes se une un alto costo económico, social y humano que afecta a la población de los países desarrollados por encima de los 65 años y en los países de mayor población (China, India y Estados Unidos) entre los 45 y 64 años (2), estadísticas a la que no escapa América Latina que se espera un incremento del 33% para el 2030 (3).

La depresión es otra condición de alta prevalencia mundial, se estima que unos 340 millones de ciudadanos sufren de depresión (4) y se estima que la misma es una causa mayor de desestabilidad emocional y morbi-mortalidad en sentido general (5) amén de que está asociada con un incremento en la utilización de los recursos de salud, ausentismo laboral y perdida de la productividad económica (6).

Durante la última década, los investigadores se han preocupado por dilucidar la asociación de la depresión y la diabetes pues, aunque cada enfermedad de manera particular puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la otra, comparten mecanismos fisiopatológicos similares (7).

Los investigadores continúan estudiando por qué las personas con diabetes tienen por lo menos el doble de probabilidades de desarrollar depresión comparadas con las personas sanas y porque la presencia de depresión parece aumentar significativamente la probabilidad del desarrollo posterior de diabetes tipo 2 (8).

La asociación depresión y diabetes ha sido involucrada en un empeoramiento de las complicaciones crónicas de la diabetes (9) y se estima que provocan "mala adherencia" a la medicación (10) y un pobre control glucémico (11).

Programas Internacionales interesados en el análisis e investigación de la Diabetes y la Depresión se han organizado ofertando sus propuestas a los interesados y lo representan el "dialogo sobre la depresión y diabetes (DDD)" www. diabetesanddepression.org., el programa DAWN www. dawnstudy.com, y el consorcio europeo de investigación

depresión en diabetes (EDID) www.webapp.uvt.nl.

#### Bibliografía:

1.-International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 4th ed., International Diabetes Federation, Brussels, 2009.

2.-H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman, Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections, Diabetes Care 21 (9) (1998) 1414–1431.

3. Wild S et al: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53

4.-J.F. Greden, Physical symptoms of depression: unmet needs, J. Clin. Psychiatry 64 (Suppl. 7) (2003) 5–11.

5.-C.M. Michaud, C.J. Murray, B.R. Bloom, Burden of disease implications for future research, JAMA 285 (5) (2001) 5 3 5 - 530

6.-US Department of Health and Human Services, Mental health: a report of the surgeon general Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institutes of

Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health, 1999.

7.-Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, Darwin C, Binesh N, Mintz J, Miller J, Thomas MA, Kumar A. (2007) Measurement of brain metabolites in patients with Type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. Neuropsychopharmacology, 32(6):1224-31. Epub 2006 Dec 20. 8.-Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE & Lustman PJ. (2001). La pranglavoia of co morbid depression in adults with

(2001). La prevalencia of co-morbid depression in adults with diabetes. Diabetes Care, 6, 1069-1078.

9.-DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. (2005) A prospective study of depression and mortality in patients with Type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia, 48(12):2532-9. Epub 2005 Nov 15

10.-Kilbourne AM, Reynolds CF 3rd, Good CB, Sereika SM, Justice AC, Fine MJ. (2005) How does depression influence diabetes medication adherence in older patients? Am J Geriatr Psychiatry, Mar; 13(3):202-10.

11.-McKellar JD, Humphreys K, Piette JD. (2004) Depression increases diabetes

symptoms by complicating patients' self-care adherence. Diabetes Education, 3 0(3):485-92.

# TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM: LEVOTIROXINE WITH OR WITHOUT TRIIODOTHYRONINE

Dr. Antonio Bianco (USA)

Although the thyroid gland secretes a very small amount of active thyroid hormone (triiodothyronine or T3), the major circulating form is thyroxine (T4), and it is widely accepted that thyroid hormone replacement in patients with hypothyroidism can be fully accomplished with L-T4 monotherapy. The mechanistic basis for this belief stems from the actions of the iodothyronine deiodinases, enzymes that activate thyroid hormone by conversion of T4 to T3 (or inactivate both forms via further deiodination). Thanks to the actions of the type 2 deiodinase (D2) and to some extent the type 1 deiodinase (D1), both endogenous T4 and L-T4 are converted to T3 at a rate

sufficient to maintain normal serum T3 concentration. However, despite the extensive literature demonstrating that patients do well clinically on L-T4 monotherapy, most clinicians have at least anecdotally seen benefits from combined T3/T4 therapy for some patients, prompting a search for the biological mechanism of the T3 requirement. Recent studies examine this question from a novel perspective, asking whether a polymorphism in the Dio2 gene could explain a differential psychological response to the type of thyroid hormone replacement seen in a subpopulation of the Weston Area T4/T3 Study (WATTS) from the United Kingdom.

### TUMORES ADENOHIPOFISARIOS COMUNES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

#### Dra. Irene Stulin. (Venezuela)

Los tumores hipofisarios representan del 8 al 10% de las neoplasias intracraneales y pueden ser funcionantes o silentes. En el primer grupo, ubicamos a los productores de hormona de crecimiento, prolactina, TSH, ACTH, gonadotropinas. A continuacióndedetalla elabordajediagnósticoyterapéuticodela patologíasellarmáscomúncomoes laproductoradehormonade crecimiento, prolactina, enfermedad de cushing y las lesiones no funcionantes

#### **ACROMEGALIA**

Es una enfermedad crónica donde existe un exceso en la secreción de hormona de crecimiento(GH) y de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1), cuya causa más frecuente es el adenoma pituitario. Entre sus complicaciones se describe la enfermedad cardiovascular, resistencia insulínica y diabetes, artritis, hipertensión y apnea del sueño, motivo por el cual se requiere de un diagnóstico precoz. Un valor basal de GH basal > 0.3 ug/L, incremento de IGF-1 (aiustado según edad v sexo) v elevación de GH posterior a una sobrecarga de 100 grs de glucosa, de 2 ug/L (RIA) o1 ug/L ensayo inmunoradiométrico o quimioluminiscencia màs la evidencia clínica, hacen el diagnóstico de la patología. Entre las opciones terapéuticas encontramos la cirugía, radioterapia o tratamiento médico. La efectividad quirúrgica se relaciona con niveles de GH preqx, tamaño del tumor y experiencia del cirujano. El 90% de los pacientes con microadenomas logran niveles de GH <2,5ug y el 50% de los macro. La radioterapia puede ser convencional o estereotactica (gamma knife, LINAC, proton vean) y la opción médica está representada por los análogos de somatostatina (Octreotide, lanreotide, pasireotide), agonistas dopaminérgicos, componentes quiméricos (combinación de análogos de somatostatina y agonistas dopa) y antagonistas del receptor de la hormona de crecimiento

#### **PROLACTINOMAS**

Los tumores productores de prolactina, representan el 30% de los tu sellares y el diagnóstico se plantea cuando los valores se ubican por encima de 250 ng/dl. Es importante la dilución de la muestra ante la posibilidad del efecto HOOK. El tratamiento es esencialmente médico, excepto en pacientes con compresión quiasmática y los planteamientos en relación a la terapéutica

van dirigidos a cuando y como omitir los agonistas dopa, cuál es la duración óptimo de la terapia médica y cuales son las consececuencias del uso de los agonistas dopa a largo plazo ENFERMEDAD DE CUSHING

Entidad inusual que semeja fenotípicamente muchas de las características de la vida moderna: obesidad, hipertensión y depresión. Entre las opciones diagnósticas se plantea el cortisol salival a las 11:00 pm, cuantificación de cortisol libre urinario y pruebas de supresión con dosis bajas y altas de dexametasona. La cateterización de senos petrosos con administración de CRH es un método útil para identificar la lesión en pacientes con imagen negativa. Las opción terapéutica de elección es la extirpación quirúrgica de la lesión con rangos de efectividad que oscilan entre 42 y 86%. El manejo farmacológico de la patología se basa en el uso de adrenostàticos, limitado por sus efectos adversos. Recientemente el uso de Pasireotide SOM-230) ha demostrado resultados alentadores.

#### TUMORES SILENTES

Representa 1/3 de todos los adenomas pituitarios diagnosticados. Son neoplasias benignas que no causan un síndrome clínico reconocible. La opción terapéutica se rige acorde al tamaño tumoral. Si son microadenomas la opción de observación es para determinar el comportamiento clínico y biológico de la masa tumoral. La terapia farmacológica es controvertida. En los macroadenomas la terapia farmacológica también es controvertida y la radioterapia se plantea para tratar el tumor residual posterior al debridamiento quirúrgico y la observación es una opción para determinar el comportamiento clínico y biológico de la masa tumoral en pacientes asintomáticossinsí ntomasvisuales

#### Bibliografia:

1)The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91 (10): 3746-3753

2) Neurosurg focus 29 (4): E14, 2010

3) Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism Aug 2006 (8): 436-44

4) Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism Feb 20095 (2): 70-71

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

Rodolfo Rey. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE- CONICET), División de Endocrinología, Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. rodolforey@cedie.org.ar

Usualmente, el término hipogonadismo se aplica en el adulto para describir la falla testicular asociada a la deficiencia de andrógenos y/o trastornos en la espermatogénesis. Esta definición

clásica no toma en cuenta las potenciales deficiencias en otras poblaciones testiculares. En el niño, las células de Sertoli son la población más activa, mientras que la producción de testosterona y la espermatogénesis son prácticamente inexistentes. Por lo tanto, el hipogonadismo en el niño puede

ser descubierto más fácilmente si se evalúa la función de la célula de Sertoli. Una definición más clínicamente abarcadora de hipogonadismo incluye una disminución en la función testicular que puede involucrar una deficiente producción o función de gametas, deficiente producción hormonal por las células de Leydig (andrógenos e INSL3) y/o una deficiente producción hormonal por las células de Sertoli (AMH e inhibina B).

Dado los cambios que ocurren en la fisiología del eje

hipotálamo- hipófiso-testicular desde la vida fetal hasta la adultez, los cuadros de hipogonadismo varían tanto en su fisiopatología como en su presentación clínica según: a) el nivel del eje hipotálamo-hipófiso- testicular primariamente afectado; b) las poblaciones celulares testiculares cuya función está primariamente afectada, y c) el período de la vida en que se establece el hipogonadismo. De acuerdo con el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-testicular primariamente afectado, el hipogonadismo puede ser central, cuando la falla gonadal es resultado de una disfunción hipotálamohipófisaria; primario, cuando existe una falla testicular primaria; o combinado, como en ciertas patologías que afectan concomitantemente el eje hipotálamo-hipofisario v el testículo. Según la población celular cuya función está primariamente afectada, puede haber un hipogonadismo con falla testicular generalizada o con falla de una población celular específica (Sertoli, Leydig, germinales).

Finalmente, según el período de la vida en que se establece, el hipogonadismo puede ser periodo fetal, infantil, puberal, del adulto, o de comienzo tardío.

La AMH y la inhibina B son particularmente útiles como marcadores séricos para el diagnóstico de hipogonadismo primario y secundario en la etapa infantil, evitándose la necesidad de pruebas dinámicas con GnRH o hCG. La AMH y la inhibina B están bajas en el hipogonadismo primario, aún cuando el mismo se haya instalado durante la infancia y no se refleje en un aumento de las gonadotrofinas. También se hallan disminuidas en el hipogonadismo central, reflejando la falta del estímulo que ejerce la FSH sobre las células de Sertoli. En un varón de 14 años sin signos de pubertad, una AMH y una inhibina B bajas deben hacer sospechar en un hipogonadismo hipogonadotrófico mientars que valores normales de dichas hormonas orientan a un retardo constitucional del crecimiento y desarrollo.

#### NUESTRA POSICIÓN SOBRE LA OBESIDAD

John Reid, Vicepresidente Global de Responsabilidad Social Empresarial

La obesidad es un problema mundial de salud serio y complejo, cuya resolución requiere los esfuerzos colectivos de todos: instituciones académicas, sociedades profesionales, comunidades, negocios y gobiernos. Y eso incluye a la Compañía Coca-Cola.

Existe un consenso general en cuanto a que el aumento de peso es principalmente el resultado de un desequilibrio energético, por lo que no se puede señalar a una única comida o bebida como responsable o causante de sobrepeso u obesidad.

Ofrecemos bebidas con y sin calorías y estamos ayudando a desarrollar soluciones viables para hacer frente a la obesidad, trabajando en conjunto con gobiernos, instituciones académicas, asociaciones de salud, y otros miembros responsables de la sociedad civil. Al hacerlo, nos comprometemos a:

·Usar evidencia con base científica para brindar una guía sobre las opciones que ofrecemos y la forma en que educamos a las personas sobre esas opciones;

Invertir en la innovación de edulcorantes, productos, empaques, equipos y estrategias de mercadeo que incentiven un estilo de vida activo y saludable;

Ofrecer opciones reales a las personas en todas partes, y educarlos sobre la función que estas opciones puede desempeñar como parte de una dieta equilibrada y de un estilo de vida activo y saludable;

·Transparencia sobre el contenido nutricional de nuestras bebidas:

· Hacer mercadeo responsable d e nuestras bebidas, respetando los derechos de los padres y guardianes, e informando y educando a las personas acerca de las opciones que les ofrecemos;

·Ser parte de la solución a los problemas que enfrenta la sociedad en relación con la obesidad.

Sobre la Compañía Coca-Cola

Coca-Cola es una Compañía Total de Bebidas, todas ellas fuentes de hidratación de calidad, con un portafolio que ofrece opciones para las diferentes necesidades y estilos de vida de la población, con lo que cada profesional de la salud tiene la libertad de recomendar la más adecuada a cada paciente según su caso particular.

El Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar fue fundado en 2004 por The Coca-Cola Company, para brindar apoyo a la investigación, educación y la asistencia, en temas de salud y nutrición, con un enfoque primordial en las bebidas. Este organismo no está involucrado en la comercialización de nuevos productos.

Para mayor información:

www.institutodebebidas.org http://www.beverageinstitute.org/es

156 I Congreso Conjunto (EMDO)

### ERRATA

En el trabajo original LDL PEQUEÑA Y DENSA EN ADULTOS Y SU RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES Vol 9 (2); 2011 debe leerse:

- 1. En pag 54: Methods: "After informed consent, patients were clinically evaluated and smoking habit, blood pressure and anthropometric measures were recorded.
- 2. En la pag 57 y en la Tabla I en vez de Prueba de Kruskal Wallis debe leerse U de Mann-Whitney.
- 3. En pagina 61, primera columna, segundo párrafo, línea 4, la referencia correcta es 19.
- 4. En la pagina 61, esta demás la ultima línea de la segunda columna ("Actualmente se recomienda un consumo de").

# Índice Acumulado por Autor 2011

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolísmo Vol. 9 (1.2.3.)

Aguirre M. 89	Gáffaro L. 12	Paoli M. 27, 41,
Arata-Bellabarba G. 34	García M. 12	Pérez M. 12
Araujo N. 99	García R. 99	Rosa F. 4
Balza A. 67	Gil V. 79	Rincón Y. 41
Barreto S. 67	Gómez R. 67	Rodríguez M. 20
Barrios E. 54	Guerra E. 4	
Barrios Y. 106	González J. 37, 99	Rojas G. 67
Becerra A. 27	Guillén M. 41, 79	Rojas J. 89
Berrueta L. 67, 89	Guzmán L. 20	Romero E. 4
Bolívar M. 12	Guzinan L. 20	Ruiz N. 54
Bustillos L. 27	Izquierdo M. 20	Santomauro M. 27
Briceño Y. 27, 41, 79	· ·	Salim A. 106
Camejo M. 20 Cano R. 89	Leal U. 54	Salinas R. 27
Castillo V. 54	Lima M. 4, 79	Salmen S. 67
Colina F. 54	Maulino N. 12	Spinetti D. 27
	Meertens L. 106	Torres C. 4
Colmenares M. 67	Mederico M. 41, 79	Uzcátegui L. 79
Contreras C. 67	Merino G. 12	Velázquez E. 1
Cruz I. 67		Villalobos J. 12
Da Silva G. 79	Miranda L. 67	Villalobos M. 89
Díaz N. 106	Morales Y. 67	Villamizar L. 27
Echenique P. 99	Osuna J. 67	Zavala L. 67
Espinoza M. 54	oza M. 54 Páez X. 86	

# Índice Acumulado por Contenido 2011

Editoriales	
Retiro de la sibutramina. Un paso atrás en el tratamiento de la obesidad.	1
Contaminantes orgánicos persistentes (cops): qué son y cómo afectan el medio ambiente y la salud.	
El error en medicina: ocultarlo o combatirlo?	86
Artículos de revisión	
Adrenomedulina: ¿más que una simple hormona?	4
Estatinas en enfermedad cerebrovascular. Una nueva perspectiva.	
Evaluación y enfoque diagnóstico del paciente no diabético con hipoglucemia.	41
Trabajos originales	
Respuesta de insulina a la carga oral de glucosa en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.	12
Respuesta de glucosa e insulina: comparación entre dos tipos de desayunos y prueba de	
tolerancia oral con 75 g. de glucosa.	20
Ldl pequeña y densa en adultos y su relacion con factores de riesgo cardiovascular tradicionales.	54
Efectos de exposición ocupacional a plaguicidas sobre la integridad de la cromatina espermática.	67
Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado (chimó) en el municipio miranda del estado mérida,	
venezuela: asociación con ansiedad y estrés.	99
Proteína c reactiva, su relación con el estado nutricional y perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas.	106
Casos clínicos	
Microcarcinoma papilar de tiroides en adolescente: extensión de la tiroidectomía y necesidad de terapia ablativa.	
Hemihiperplasia aislada: a propósito de un caso.	79
Congresos	
l Congreso conjunto (EMDO) de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), la Federaci Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes (FENADIABETES), la Asociación Venezolana para el Estudio la Obesidad (AVESO), X Congreso Latinoamericano de Obesidad (FLASO), 2011.Maracaibo-Venezuela.	
Resumenes de trabajos de investigación.	112
Resumenes de conferencias	137

### 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. Abstract: Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés.

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

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.

*Referencias bibliográficas:* éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos **entre paréntetis ()**, 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 enteromegaly 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.

*Tablas:* Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas, formato Word básico 1. 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. No utilizar colores de fondo ni efectos como sombreado o surrallado.

*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.

*Tablas y figuras:* Se elaboran en blanco y negro y el número total no mayor de seis. No aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

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).

### 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.

**Guía para los árbitros** Un trabajo debe ser evaluado tomando en consideración la originalidad del artículo, su calidad y contenido científico, la pertinencia del tema en el área y su importancia para los lectores y usuarios de la Rev Venez Endocrinol Metab. Se espera que concluya su trabajo en un máximo de 20 días; en caso de que no pudiera cumplir su evaluación en este intervalo de tiempo o por otras causas el árbitro puede abstenerse de la opinión, devolviendo el artículo al Comité Editor. Las recomendaciones y evaluaciones son consideradas confidenciales y anónimas. Algunos de los puntos a considerar son:

- 1. Cuál es la importancia y la originalidad de la investigación realizada o el tema sujeto a revisión?
- 2. Los métodos y las técnicas experimentales utilizadas son las más adecuadas?
- 3. Los resultados son válidos y su presentación es clara y no repetitiva?
- 4. En la discusión hay coherencia de los argumentos y es relevante?
- 5. Las conclusiones son razonables y suficientemente respaldadas con los resultados obtenidos?
- 6. Las referencias bibliográficas son las apropiadas y necesarias?
- 7. Permite el resumen informar adecuadamente el contenido del trabajo?
- 8. Esta el trabajo redactado de forma coherente y según las normas

Las recomendaciones que crea convenientes deben ser claramente señaladas en el aparte: "Comentarios para el autor", en el cual no se debe señalar el resultado de la evaluación.