

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 13 número 3: Octubre 2015 ISSN:1690-3110



S. V. E. M.

Órgano Oficial de Divulgación Científica de
la Sociedad Venezolana de Endocrinología y
Metabolismo

Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

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

SECRETARIAS DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.

Dr. Roberto Lanes

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.

Dr. Francisco Alvarez Nava

Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.

Dra. Ingrid Libman

Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Dr. Peter Gunczler

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dr. Miguel Contreras

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

Dr. Gregorio Riera

Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2012-2014.

PRESIDENTE: Imperia Brajkovich, **SECRETARIA:** Joalice Villalobos,

SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA: Ingrid Yopez,

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

2do. VOCAL: Mariela Paoli de Valeri, **3er.VOCAL:** Mariela Sánchez.

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

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



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PROPÓSITO

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

INDIZACIÓN

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

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.

Mérida, Venezuela. Zp: 5101.

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

SUSCRIPCIÓN

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

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

EDICIÓN

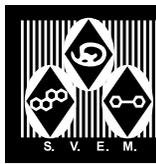
Diagramación y montaje: Marco Valery,

marcojvaleri@hotmail.com

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM.



Contenido

Editorial

- UN CÍRCULO AZUL EN EL HORIZONTE.** 134
Roald E. Gómez-Pérez, Jenny Rivera Valbuena.

Revisiones

- FALLA OVÁRICA PREMATURA.** 136
Mariarlenis Lara, Cesar Escalante.

Trabajos Originales

- INTERRELACIÓN DE ÍNDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA CON VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS DE MUJERES DEL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO A TÉRMINO.** 146

Alba Salas Paredes, Secundino A. Galicia Colina, María Alejandra Sosa Peña, Gabriela Arata-Bellabarba, Lenys Buena, Elsy M. Velázquez-Maldonado.

- PREVALENCIA DE LOS PATRONES GEOMÉTRICOS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN UNA POBLACIÓN DE HIPERTENSOS TRATADOS: EFECTO DE LA EDAD, SEXO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y TRATAMIENTO.** 156

William E. Madariaga Galvis, José Hipólito Donis.

- ESPELOR DE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD, SOBREPESO, Y NORMOPESO.** 164

Berlis González, Nolis Camacho-Camargo, Justo Santiago, Yudisay Molina, Rosanna Cichetti, Yubriangel Reyes, Mariela Paoli.

Casos Clínico

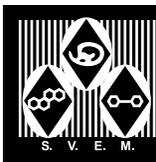
- RESISTENCIA A LA PARATHORMONA COMO CAUSA INFRECUENTE DE HIPOCALCEMIA DE INICIO TARDÍO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. REPORTE DE UN CASO.** 175

Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Mariela Paoli.

- Resúmenes de los trabajos libres presentados en el IV Congreso Nacional de Fenadiabetes "Dra. Elizabeth Gruber de Bustos". Caracas, Junio 2015.** 180

- Índice Acumulado 2015** 183

- Instrucciones a los Autores** 186



Contents

Editorial

- A BLUE CIRCLE ON THE HORIZON.** 134
Roald E. Gómez-Pérez, Jenny Rivera Valbuena.

Review

- PREMATURE OVARIAN FAILURE .** 136
Mariarlenis Lara, Cesar Escalante.

Original Papers

- RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND SENSIBILITY INDEXES WITH ANTHROPOMETRICS AND METABOLIC PARAMETERS IN THIRD TRIMESTER OF PREGNANT WOMEN AND NORMAL TERM NEWBORNS.** 146

Alba Salas Paredes, Secundino A. Galicia Colina, María Alejandra Sosa Peña, Gabriela Arata-Bellabarba, Lenys Buela, Elsy M. Velázquez-Maldonado.

- PREVALENCE OF LEFT VENTRICULAR GEOMETRIC PATTERNS IN A POPULATION OF TREATED HIPERTENSIVE PATIENTS: EFFECT OF THE AGE, GENDER, BODY MASS INDEX, CONTROL OF BLOOD PRESSURE AND TREATMENT.** 156

William E. Madariaga Galvis, José Hipólito Donis.

- EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY, OVERWEIGHT, AND NORMAL WEIGHT.** 164

Berlis González, Nolis Camacho-Camargo, Justo Santiago, Yudisay Molina, Rosanna Cichetti, Yubriangel Reyes, Mariela Paoli.

Clinical Case

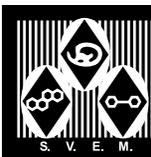
- PARATHYROID HORMONE RESISTANCE AS A RARE CAUSE OF LATE-ONSET HYPOCALCEMIA IN PEDIATRIC PATIENTS. CASE REPORT.** 175

Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Mariela Paoli.

- Abstracts presented at the IV National Congress of Fenadiabetes “Dra. Elizabeth Gruber de Bustos. “Caracas, June 2015.** 180

- Accumulated Index 2015** 183

- Information for Authors** 186



Índice de Contenido

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS LIBRES PRESENTADOS EN EL IV CONGRESO NACIONAL DE FENADIABETES "DRA. ELIZABETH GRUBER DE BUSTOS". CARACAS, JUNIO 2015.

LA EDUCACIÓN, MEDIDA PREVENTIVA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA EVITAR LA RE-ULCERACIÓN POR PIE DIABÉTICO. 180

Kattyuska Josefina Valero Leal; Heily Soto Molina, Vanessa Pérez Jiménez, Joaneli López Ojeda.

DETENIENDO EL AVANCE METABÓLICO DE LA DIABETES TIPO 2. 180

Victoria Stepenka, Yoleida Rivas, Maribel Sindas, Juan Casal.

RELACIÓN LDL-COLESTEROL/APOLIPOPROTEÍNA B EN UNA POBLACIÓN DIABÉTICA TIPO 2 COMO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR. 181

Mary Lares, Jorge Castro, Sara Brito, Henry Pineda, María Isabel Giacopini, María Gabriela Mena.

COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN DIABÉTICOS TIPO 1. 181

Jesús Melero, Sara Brito, Mary Lares, Emma Solano, Jorge Castro, Linhei Maizo, Loismers Peñalver, Alexis Rivero.

ADIPONECTINA SÉRICA EN ADULTOS CON NORMOPESO, SOBREPESO Y OBESIDAD, Y SU RELACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR. 182

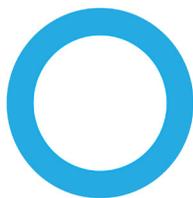
Berinna Briceño Díaz, Mary Lares, Diamela Carías.

UN CÍRCULO AZUL EN EL HORIZONTE.

Roald E. Gómez-Pérez, Jenny Rivera Valbuena.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 134-135



día mundial de la **diabetes**
14 de noviembre

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un estado de hiperglucemia, clínicamente se manifiesta por poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Según los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), aproximadamente 387 millones de adultos cursan con diabetes, lo que equivale a una prevalencia a nivel mundial de 8,3%, de los cuales 46,3% no están diagnosticados; esto es, una de cada dos personas cursa con la enfermedad sin saberlo. Además, se estima que para el año 2035, esta cifra se elevará a 592 millones de personas, de las cuales el 77% vivirá en países de bajos ingresos¹.

Para el 2014, la diabetes mellitus causó 4,9 millones de muertes a nivel mundial, lo que indica que cada 7 segundos una persona muere por diabetes o sus complicaciones. En Venezuela, según los datos publicados por la IDF, para ese mismo año, entre la población de 20 a 79 años, la prevalencia fue de 6,58%, observándose que 347,93 casos por mil habitantes no fueron diagnosticados¹.

Desde el año 1991, la IDF y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declararon el **14 de Noviembre** como “**Día mundial de la diabetes**” en respuesta a la tendencia creciente de casos de esta enfermedad en todo el mundo. Posteriormente, para el año 2006, la Organización de Naciones Unidas (ONU) se sumó a esta lucha. Este día fue seleccionado en honor a la fecha de nacimiento de Frederick Banting, quien en conjunto con Charles Best, en 1921, descubrieron la insulina y por este hallazgo les fue otorgado el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1923. Hoy en día, se celebra esta fecha con diversas actividades relacionadas a la diabetes en más de 170 países, con participación de las 200 asociaciones que forman parte de la Federación².

El símbolo del día mundial de la diabetes es un círculo azul. El círculo tiene un significado positivo en la mayoría de las culturas del mundo, simboliza vida y salud. El color azul representa el cielo que cubre todas las naciones, y además, es el color de la bandera de las Naciones Unidas, reflejando así la necesidad de una lucha mundial contra la enfermedad, puesto que hoy en día supone un problema global de salud pública¹.

El objetivo principal de conmemorar este día es la prevención de la diabetes, en cada período de tiempo se designa un tema particular. Los últimos han sido diabetes y obesidad (2004), diabetes y cuidado del pie (2005), diabetes y las personas desfavorecidas (2006), diabetes en niños y adolescentes (2007-2008) y diabetes, educación y prevención del 2009 al 2013. La campaña 2014-2016 está centrada en la **alimentación saludable** como un factor clave en la lucha contra la diabetes. El lema para la campaña de este año

Artículo recibido en: Agosto 2015 Aceptado para publicación en: septiembre 2015
Dirigir correspondencia a: Roald Gómez Email: roaldg@hotmail.com

es *“Actúa para cambiar tu vida hoy y cambia el mundo mañana”*, el cual se centra en modificar el estilo de vida, haciendo énfasis principalmente en la alimentación saludable².

¿Cómo podemos contribuir nosotros con esta campaña? La IDF propone un conjunto de actividades para promover este día, tales como eventos deportivos (caminatas, bailoterapia y carreras en bicicletas), proyecciones gratuitas de materiales didácticos sobre la enfermedad y sus complicaciones, encuentros informativos públicos, campañas de carteles y folletos, exposiciones y talleres sobre la diabetes, ruedas de prensa, artículos en periódicos y revistas, actividades para niños y adolescentes, entre otros. La idea es ayudar a aumentar la concienciación, al compartir y difundir los mensajes clave y utilizar las redes sociales para promover el día mundial de la diabetes en pro de la prevención de esta enfermedad en la población general^{1,2}.

Una de las actividades más impactantes en cada ciudad es iluminar un monumento o edificación importante con luces azules el día de la diabetes. Las grandes ciudades han utilizado sus íconos para este fin, como ejemplo esta la iluminación de la torre Eiffel en París, La Ópera en Sídney entre otros. El año pasado, en Caracas, Venezuela, se iluminó el Obelisco de la Plaza de Altamira, y en nuestra ciudad de Mérida se iluminó la fachada de la Catedral Basílica Menor y se realizó una misa en acción de gracias por todas las personas que trabajamos en pro de prevenir y educar sobre esta enfermedad y por la salud de nuestros pacientes. Una sencilla actividad con un gran impacto visual que puede organizarse como actividad aislada o como parte de un evento mayor es formar un círculo azul humano con personas de tu comunidad.

Otra manera de promover este evento es divulgar el símbolo mundial de la diabetes, el círculo azul; en este sentido, la IDF recomienda condecorar a algunas personas de tu ciudad, que hayan trabajado en la prevención de la enfermedad, las cuales pueden ser personal de salud o de otro gremio; en nuestra ciudad, el año pasado, se condecoraron con el círculo azul tres personajes que con gran

entusiasmo y dedicación incentivaron y apoyaron a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes a realizar los campamentos para niños diabéticos³.

La manera más espontánea de colaborar con la difusión de este día es vestirse de azul, o simplemente tomarse un selfie con amigos y colocar alrededor el logo de la prevención, el cual se puede obtener de la página web de la IDF⁴. Lo importante es contribuir con la prevención y hacer sentir a la población la necesidad de disminuir la prevalencia de la enfermedad.

Para dar mayor importancia al sentido de prevención, se debe hacer notar que la OMS notificó que para el año 2016, el **día mundial de la salud** será dedicado a la **diabetes mellitus**. Este anuncio fue hecho por el Dr. Etienne Krug, Director del Departamento de Enfermedades No Transmisibles de la OMS¹, en mayo de este año. En manos de cada uno de nosotros está el tener una población sana, recordar que hacer medicina no tiene sentido si no se hace prevención. ¡El límite es su imaginación!

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas, sixth edition. Accesado en Septiembre 2015. Disponible en www.idf.org/diabetesatlas.
2. International Diabetes Federation (IDF). Halt the diabetes epidemic. Get involved. Accesado en Agosto 2015. Disponible en: www.worlddiabetesday.org
3. International Diabetes Federation (IDF). Act today to change tomorrow. Accesado en septiembre 2015. Disponible en: www.idf.org/worlddiabetesday/pin-personality
4. International Diabetes Federation (IDF). Blue circle selfies. Accesado en Septiembre 2015. Disponible en: www.idf.org/worlddiabetesday/selfie-app.

FALLA OVÁRICA PREMATURA.

Mariarlenis Lara, Cesar Escalante.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 136-145

RESUMEN

La Falla Ovárica Prematura (FOP) se define como la disfunción ovárica temprana diferente de la menopausia, secundaria a la disminución en la producción de los folículos, que resulta en amenorrea, concentraciones de estradiol sérico < 50 ng/mL y de la hormona folículo estimulante (FSH) > 40 mUI/mL en al menos 2 determinaciones realizada en el lapso de 4 a 6 semanas, antes de los 40 años de edad. La prevalencia es de 0,3 a 1%, y es causada por condiciones que alteran la función ovárica como las enfermedades autoinmunes, genéticas, infecciosas, inflamatorias, iatrogénicas, deficiencias enzimáticas, síndromes metabólicos e idiopática. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es la indicada para reducir el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, trastornos de ansiedad, depresión, estrés psicológico y mejorar el bienestar general y sexual. En vista del aumento de la tasa de mortalidad cardiovascular y global en estas pacientes, se hace una revisión del aspecto etiológico, diagnóstico y terapéutico de la FOP.

Palabras Claves: Falla ovárica prematura, menopausia prematura, amenorrea.

PREMATURE OVARIAN FAILURE.

ABSTRACT

Premature Ovarian Failure (POF) is defined as early ovarian dysfunction different to menopause, secondary to decreased follicles production, resulting in amenorrhea, estradiol levels < 50 ng/mL and follicle stimulating hormone (FSH) > 40 mIU/mL at least 2 determinations made in the period of 4 to 6 weeks, before 40 years old. The prevalence is 0.3 to 1% and is caused by conditions that alter ovarian function such as autoimmune diseases, genetic, infectious, inflammatory, iatrogenic, enzyme deficiencies, metabolic syndromes and idiopathic. Hormone replacement therapy (HRT) is indicated to reduce the risk of osteoporosis, cardiovascular disease, anxiety disorders, depression, psychological stress and improve overall and sexual well-being. In view of the increased rate of cardiovascular and overall mortality in these patients, a review is made about the etiological aspect, diagnosis and treatment of the FOP.

Key words: Premature ovarian failure, premature menopause, amenorrhea.

GENERALIDADES

En las mujeres puede presentarse la menopausia en la 5ta década de la vida, secundaria a la culminación de la pérdida gradual de los folículos ováricos, como una consecuencia natural de la depleción de los folículos, y es lo que llaman menopausia natural^{1,2}. En otras situaciones, las mujeres pueden llegar a los 60 años de edad y presentar la menstruación, o por el contrario producirse el

cese antes de los 40 años de edad². En este último caso, pueden existir factores múltiples hereditarios y ambientales que condicionen alteración de la función ovárica y constituye la llamada Falla Ovárica Prematura (FOP), Insuficiencia Ovárica Prematura o Disfunción Ovárica Primaria, que se caracteriza por amenorrea, concentraciones bajas de estradiol sérico y elevación de las concentraciones de gonadotropinas antes de los 40 años de edad¹⁻³. La FOP y la menopausia natural comparten la

Artículo recibido en: Mayo 2015. Aceptado para publicación en: Septiembre 2015.

Dirigir correspondencia a: Mariarlenis Lara Email: mariarlenisl@hotmail.com

pérdida de la función ovárica (disfunción ovárica folicular), disminución de la reserva ovárica (depleción de los folículos primordiales funcionales)⁴ y algunos orígenes genéticos, lo cual es determinante en estas dos condiciones^{1,4}. Específicamente, tres mecanismos potenciales han sido asociados a FOP, la disminución de los folículos primordiales, la atresia folicular acelerada y la inhabilidad para el reclutamiento de folículos primordiales⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de FOP es de 0,3 a 1%, y en un 10-28% y 4-18% de los casos es condicionante de amenorrea primaria y secundaria, respectivamente^{2,5}. Afecta a 1 de cada 10.000 mujeres a la edad de 20 años y 1 de cada 100 mujeres en la edad de 40 años⁴. Otros autores plantean que afecta aproximadamente 1% de las mujeres menores de 40 años y específicamente la menopausia espontánea temprana afecta el 5% de mujeres en edades entre 40 y 45 años³. No obstante, a pesar de la patogénesis de la FOP, se ha demostrado embarazo espontáneo en un 5 a 10% de los casos⁴.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos de FOP, no se encuentra una causa aparente que condicione la alteración de la función ovárica, por lo que se clasifica como idiopática (90%); así mismo, en otras situaciones, la FOP puede explicarse por enfermedades autoinmunes, genéticas, infecciosas, inflamatorias, iatrogénicas, deficiencias enzimáticas y síndromes metabólicos (Tabla I)³⁻⁶.

Tabla I. Causas de Falla Ovárica Prematura.

Disgenesia gonadal
Premutación FRAXA
Defectos de cromosoma X
Mutación del receptor de FSH y/o LH
Síndrome de Turner
Falla ovárica prematura familiar
Falla ovárica prematura aislada
Defectos enzimáticos
Anormalidades metabólicas
Enfermedades autoinmunes
Quimioterapia y radioterapia
Fármacos/Iatrogénicas
Cirugía pélvica
Idiopática

Algunas de las causas son extremadamente raras como por ejemplo el defecto genético. Para tener una idea de la frecuencia de presentación de las causas de FOP se puede mencionar la lista realizada en la Clínica Especializada en el Hospital Middlesex, Londres, Reino Unido (Tabla II) donde demuestran que en un gran porcentaje de los casos, la causa de la FOP es idiopática, seguida por el síndrome de Turner, síndrome poliglandular autoinmune, FOP familiar y en menor frecuencia los demás trastornos genéticos. Es importante mencionar que de estas causas, el 10 a 30% de los casos se han asociado a enfermedades autoinmunes, bien sea que la FOP preceda a estas o no². También, múltiples síndromes pueden relacionarse; dentro de los más relevantes se encuentra el síndrome de Turner, la anemia de Fanconi, el síndrome de Werner, el síndrome de Bloom, el síndrome mutado ataxia-telangiectasia, el síndrome del cromosoma X frágil y otros defectos cromosómicos del cromosoma X¹.

Defectos genéticos

La ausencia completa o casi completa de un cromosoma X puede conducir a disgenesia ovárica, como en el caso del síndrome de Turner, que se caracteriza por amenorrea primaria, talla baja y rasgos fenotípicos característicos (infantilismo sexual, útero y vagina hipoplásicos, braquicefalia, pterygium colli, cubitus valgus, micrognatia, tórax “en escudo”, epicanto, ptosis palpebral, paladar hendido, implantación baja del cabello y del pabellón auricular, acortamiento del cuarto metacarpiano, linfedema de manos y pies, otitis media, vicios de refracción, nevus pigmentados e hipertensión)⁷. La prevalencia es de 1 en cada 2500 recién nacidas vivas. Un 3 a 5% de las mujeres adultas con síndrome de Turner pueden menstruar espontáneamente; en estos casos, se sospecha la posibilidad de un mosaicismo (45X/46XX)⁴. En pacientes con un solo cromosoma X, los folículos ováricos se encuentran degenerados al nacimiento y se ha demostrado que hay un bloqueo en la producción completa de folículos con posterior atresia folicular fetal. En el 80% de los casos, el cromosoma X ausente es el paterno⁶.

Tabla II. Causas de Falla Ovárica Prematura en mujeres que acuden a la Clínica Especializada del Hospital de Middlesex, Londres, en Reino Unido.

Diagnóstico	N.
Idiopática	245
Síndrome de Turner	162
Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 2	45
FOP familiar	36
Galactosemia	24
Premutación FRAXA	7
Síndrome Blefarofimosis- ptosis-epicanto inverso (BPES)	3
Puntos de ruptura del cromosoma X	3
Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 1	2
Síndrome de Perrault's	1

Modificado de Colao y cols²

En el caso de la FOP familiar (4-31%), las anomalías del cromosoma X (regiones desde Xq13.3 a Xq27 han sido caracterizadas en el desarrollo y función ovárica) están presentes en un 13%⁵ de los casos y la premutación de FMR1 (acrónimo inglés de Fragile X linked Mental Retardation type 1; deficiencia mental ligado al X de tipo 1) en un 16%⁷. En el brazo largo (Xq) en el locus FRAXA (acrónimo inglés de fragile site, folic, acid type, rare, fra(X)(q27,3)A; primer sitio frágil relacionado con un fenotipo anormal), el gen FMR1 es expresado en los ovocitos y codifica tripletas CGG. La premutación de la zona conocida como FRAXA frágil, determina la repetición de las tripletas CGG en frecuencias que pueden alcanzar hasta las 200 veces⁷. Estudios han demostrado que portadores heterocigotos de la premutación X frágil y expansiones trinucleótidas de FMR1, pero no mutaciones completas, están asociados con FOP⁶. La incidencia de FMR1 por sí sola es de 1:100-200 mujeres y es reconocida como la mutación genética más importante asociada a FOP⁵. En ese mismo orden de ideas, pacientes que tenían cambios citogenéticos de síndrome de X frágil, se identificó un segundo sitio de fragilidad denominado FRAXE. Se propuso que microdeleciones dentro de FMR2 (FRAXE) puede ser una causa de FOP y encontrarse en un 1,5% de las mujeres con la enfermedad y en un 0,04% de la población femenina en general⁶.

Deleciones en el brazo largo o corto del cromosoma X resultan en anomalías del sistema reproductivo, reflejado como una amenorrea primaria o secundaria. En este mismo sentido, los genes localizados en el cromosoma X al no estar inactivados, se podrían sobreexpresar en las pacientes 47-XXX, lo que resulta en hipogonadismo hipergonadotrópico y desórdenes endocrinos. La incidencia en especial de la trisomía X es de 1:1000 y se ha encontrado relación con enfermedades tiroideas autoinmunes⁵. También existen otros defectos cromosómicos como el caso del isocromosoma X, donde los centrómeros se desplazan anormalmente en un plano transversal resultando en dos pares de cromosomas que contienen estructuralmente brazos y genes idénticos. Estos pacientes tienen defectos gonadales y estigmas tipo Turner⁴.

Otra variante como la disgenesia gonadal XX se ha asociado a FOP, cursando con características somáticas como microcefalia, aracnodactilia, dermoides epibulbares, talla baja, acidosis metabólica, blefarofimosis-ptosis-epicanto, síndrome Malouf (miocardiopatía dilatada, retraso mental, ptosis palpebral), displasia ectodérmica y/o labio leporino/paladar hendido⁴.

En la actualidad, se estudian genes involucrados en la activación folicular primordial y folículoogénesis que pudieran tener relación con defectos que

implicarían FOP, tales como mutaciones heterocigotas o haploinsuficiencia del Factor de la línea germinal α , mutaciones del NOBOX, mutaciones de receptor tirosin quinasa y su ligando, alteración de las vías de señalización Akt1/PIK3C y mutaciones del receptor de FSH y LH¹. Otras alteraciones, además de las ya mencionadas, como polimorfismo del gen de inhibina alfa, mutación del gen de FOXL2 (produce indiferenciación de células de la granulosa), mutación del FOX3 (regulador de la activación folicular), mutación del gen CYP19A1 (codifica aromatasas), han presentado susceptibilidad para FOP. Otras variantes genéticas como TGFR3, HSD17B4, LAMC1, ESR1, HK3 y BRSK1 también podrían estar involucradas⁵.

Un metanálisis sobre asociación de genoma “recent genome-wide association study” (GWAS) identifica cuatro genes portadores no sinónimos de polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs): MCM8 (locus 20p12.3), PRIM1 (locus 12q13.3), PRRC2A/BAT2 (locus 6p21.33) y NLRP11, asociándose sólo en un 2,5 a 4,1% con la edad de presentación de la menopausia¹, sin embargo, los SNPs al interactuar con otros genes se cree que aumentan el riesgo de FOP⁵.

Autoinmunidad

Condiciones de autoinmunidad, como por ejemplo casos de tiroiditis y el síndrome poliglandular autoinmune tipo I (SPA tipo I) (por mutación del gen AIRE), donde se incluye candidiasis muco-cutánea, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal y otras endocrinopatías asociadas como hipogonadismo, Diabetes Mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea pueden asociarse con FOP; más del 60% de las pacientes con SPA tipo I pueden desarrollar FOP⁸ y se puede encontrar también esta asociación de la FOP con otras enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis, síndrome de ojo seco, artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico y aplasia tímica congénita⁴. También se ha reportado aumento de la prevalencia de la positividad de la peroxidasa tiroidea y auto-anticuerpos de células parietales en FOP⁶. En un 15-20% de las pacientes con esta

enfermedad, están presentes las enfermedades autoinmunes y específicamente en un 11% de los casos de FOP, se hace el diagnóstico de Ooforitis linfocítica⁸.

Déficit enzimático

Entre las causas de FOP por déficit de enzimático, las más frecuentes son defectos de enzimas de la esteroidogénesis como la enzima colesterol-desmolasa, la 17 α -hidroxilasa, la 17-20-desmolasa y algunas aromatasas^{4,7}.

Anormalidades metabólicas

Otra condición asociada a FOP es la Galactosemia, anomalía metabólica donde existe un déficit de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Se cree que la patogénesis involucra la acumulación tóxica de galactosa durante la infancia y las características fenotípicas de este trastorno incluyen defecto ocular, renal y hepático⁴.

Otra situación es el defecto en la inhibina. Esta hormona actúa principalmente como un modulador endocrino de la síntesis de FSH en hipófisis, y estimulando la biosíntesis de andrógenos en las células de la teca en el ovario, por acción paracrina. Otros papeles paracrinos incluyen antagonismo de activina, de las proteínas morfogenéticas de hueso y del factor del crecimiento de diferenciación tipo 9. Cuando la reserva folicular ovárica se agota, como en la menopausia natural, la disminución de los niveles de inhibina se correlacionan con un aumento de la secreción de FSH hipofisaria. La inhibina A producida en la fase luteal y la inhibina B en la fase folicular, se correlacionan inversamente con la edad en las mujeres peri-menopáusicas y las concentraciones de FSH durante la fase folicular. Por lo tanto, el papel endocrino de la inhibina en la hipófisis y sus acciones paracrinas en ovario indican que juega un papel importante en la regulación de la función ovárica y la foliculogénesis, y también se plantea la posibilidad de que pueda estar involucrada en el desarrollo de FOP⁹.

Infeciosa

También existen mujeres afectadas por el virus de la parotiditis que pueden presentar ooforitis en un 5% de los casos y ser responsable de la FOP^{4,7}. En ese sentido, la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (o la terapia antiviral) puede asociarse a esta patología. Un estudio prospectivo en el año 2010, encontró que de 78 mujeres con VIH positivo, un 63% presentaron concentraciones anormales en el conteo antral folicular, 36% alteración de la concentración de FSH, 57% alteración de la inhibina B y un 23% alteración de la hormona antimulleriana en comparación con la población sana^{4,10}.

Otras causas

En pacientes que desarrollan enfermedades malignas, la radioterapia y la quimioterapia pueden provocar FOP. La gonadotoxicidad (lesión estructural y de la función de las células de la granulosa y de los ovocitos) de la quimioterapia y radioterapia es también dependiente de la dosis y la edad⁷. Se ha encontrado también atresia folicular relacionada con el nivel de exposición. La quimioterapia induce apoptosis de los folículos maduros con disminución del número de folículos, fibrosis de tejido y daño vascular. La ciclofosfamida acarrea un mayor riesgo de citotoxicidad y puede conllevar en un 40% de los casos a FOP. La supresión de LH y FSH (análogos de GnRH) previo a la quimioterapia, aparentemente reduce el daño ovárico y con la administración de anticonceptivos orales parece existir un leve efecto protector⁴. El ovario prepuberal es relativamente resistente a esta forma de gonadotoxicidad. Con respecto a las dosis de radiaciones ionizantes de 150 rads en el área pélvica, pueden afectar la función ovárica sólo en mujeres mayores de 40 años de edad, dosis mayores a los 700 rads inducen un daño ovárico irreversible en un 100% de los casos, independientemente de la edad⁷.

También existe efecto contraproducente a nivel ovárico por disruptores endocrinos, metales pesados, disolventes, pesticidas, plásticos, productos químicos industriales y el tabaco. El

mecanismo por el cual los productos químicos afectan la función ovárica, puede implicar alteración hormonal o inmune, alteración de la proliferación celular y apoptosis acelerada⁶.

Otra causa de lesión ovárica es la cirugía. Casi cualquier cirugía pélvica tiene el potencial de dañar el ovario al afectar el suministro de sangre o causar inflamación en la zona. El riesgo exacto es desconocido y se cree que es muy reducido para las operaciones de rutina⁶.

COMPLICACIONES

En mujeres con FOP se encuentra incrementado el riesgo de disfunción endotelial con evento temprano de enfermedad coronaria, disminución de la densidad ósea con evento temprano de osteoporosis y fracturas, y un incremento de la mortalidad cardiovascular y total. Además, se ha reportado disminución del bienestar general y sexual, trastornos de ansiedad, depresión, somatización y estrés psicológico comparado con mujeres con función ovárica normal³.

Específicamente, la relación entre la edad temprana de la menopausia natural y la enfermedad cardiovascular es compleja. No obstante, un pequeño aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular se ha asociado con menopausia natural temprana, pero la vía causal no ha sido determinada. Por lo tanto, se recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular e identificar a las mujeres que pueden beneficiarse con la modificación del estilo de vida (suspensión del tabaco, alimentación saludable y ejercicio) y la terapia farmacológica para prevenir las enfermedades cardiovasculares incluyendo los casos con dislipidemia. La terapia de esteroides sexuales con el único propósito de la prevención de las enfermedades cardiovasculares no se puede recomendar, basada en la falta de pruebas en mujeres con FOP¹¹.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar FOP en una situación donde una mujer menor de 40 años de edad cursa con

amenorrea primaria y/o secundaria, y en esta última situación, estar acompañada de sofocos, vaginitis, dispareunia, disuria y dolores articulares¹².

Es recomendable realizar una historia clínica completa y un examen físico para descartar otras causas de amenorrea, como son, embarazo, síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, lesiones hipotalámicas o pituitarias, hiperprolactinemia, enfermedades sistémicas, ejercicio extremo, pobre ingesta calórica y enfermedades tiroideas. Se debe interrogar sobre historia familiar de menopausia precoz e historia personal de cirugía pélvica u ovárica, quimioterapia o radioterapia y casos familiares y personales de trastornos autoinmunes (trastornos de la tiroides, diabetes, enfermedad de Addison, vitíligo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad celíaca) y de síndrome de X frágil. El examen físico debe centrarse en la constitución corporal, los caracteres sexuales secundarios y la presencia de atrofia vaginal⁴.

En cuanto a las pruebas de laboratorio a realizarse son: Gonadotropina coriónica humana, la cual está elevada en el embarazo, prolactina, para descartar hiperprolactinemia, como diagnósticos diferenciales más frecuentes de amenorrea, y las concentraciones de FSH y estradiol⁴. Los criterios para diagnóstico de FOP son: dos valores de FSH > 40 mUI/mL y estradiol sérico < 50 ng/mL con una diferencia entre 30 a 45 días que acompañen a la clínica de la paciente de amenorrea no menor de 4 meses de presentación^{5,6,12,13}. Además, se debe evaluar la reserva ovárica con la hormona antimulleriana (AMH) y/o el conteo de folículos antrales (CFA)^{1,5}. Diferentes puntos de corte de la AMH y del CFA han sido estudiados, encontrándose para la AMH un rango de 0,3 a 2,7 ng/mL y para el CFA de 3 a 10 folículos antrales, no obstante, una concentración de AMH inferior a 1,0 ng/mL y/o un CFA inferior a 10 folículos antrales de 2-10 mm de diámetro en ambos ovarios por ecografía transvaginal en la fase folicular temprana, es altamente sugestivo de reserva ovárica disminuida (ROD)^{14,15}.

La prueba de estimulación con citrato de clomifeno (TECC) también ha sido utilizado para medir reserva folicular, sin embargo, no está del todo clara la utilidad¹¹. El TECC consiste en dar tratamiento con citrato de clomifeno, vía oral, 100 mg/día, los días 5 a 9 del ciclo, e implica mediciones de FSH en suero antes (el día 3 del ciclo menstrual) y después (el día 10 del ciclo menstrual). La respuesta normal es aumento de la inhibina B y el estradiol con supresión de FSH. En los casos de una ROD, se encontrarán niveles inferiores de lo esperado de inhibina B y estradiol y elevación de FSH¹⁴, no obstante, la limitante de este estudio es la variabilidad inter-ciclo en los niveles de FSH estimulada.

Es importante mencionar que la evaluación de la reserva ovárica con las pruebas anteriormente mencionadas, no son viables para establecer el potencial de reproducción de los folículos ováricos restantes. Marcadores adicionales son necesarios para identificar el riesgo de falla ovárica e identificar que mujeres se beneficiarían con la tecnología avanzada para la preservación de la fertilidad. No obstante, en la actualidad no se dispone de biomarcadores genéticos que se puedan usar para este propósito. La evaluación genética actual se limita a las mujeres que presentan patologías reproductivas como FOP, disgenesia gonadal y amenorrea primaria, adicionando la realización de cariotipo sobre todo en pacientes cuya edad es inferior a los 35 años⁷ y la prueba de premutación del gen FMR1¹.

En caso de un cariotipo normal, la prueba genética expandida debe incluirse en el análisis para detectar anomalías cromosómicas submicroscópicas y en función de la información clínica recogida, un posible análisis de una mutación genética individual, tal como FMR1; algunos investigadores recomiendan este estudio a todas las mujeres con cese de la menstruación y concentraciones de gonadotropina elevadas antes de los 40 años de edad¹.

La evaluación inmunológica con la identificación de anticuerpos anti-tiroideos, anti-núcleo, anti-ováricos y anti-adrenales podría ser útil en el

diagnóstico de la deficiencia del sistema inmune que conlleven a FOP. Sin embargo, la escasa especificidad y/o sensibilidad de las técnicas hace que su determinación sea poco útil para el diagnóstico etiológico⁷. No obstante, se han propuesto criterios diagnósticos para FOP autoinmune o ROD autoinmune, siendo posible este planteamiento cuando hay anticuerpos anti-ováricos (anti-receptor de LH, anti-receptor de FSH, anti-zona pelúcida, anti- cuerpo lúteo) o adrenocorticales y esteroideogénicos (anti-17 α -hidroxilasa, citocromo P450 del sitio de escisión de la cadena y de 21-hidroxilasa) en ausencia de enfermedad autoinmune. El diagnóstico es probable si existen anticuerpos anti-ováricos asociado a enfermedades inmunológicas (enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus tipo 1, hipoparatiroidismo, hipofisitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia areata, enfermedad celíaca, enfermedades inflamatorias del intestino, cirrosis biliar primaria, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis), y es confirmado cuando hay anticuerpos anti-ováricos, anti-esteroideogénicos o adrenocorticales en asociación o no con enfermedad autoinmune, pero que tenga histología positiva para Ooforitis (infiltración linfocítica) y/o cuando existen anticuerpos anti-esteroideogénicos o adrenocorticales con enfermedad de Addison asociada (SPA-I o II)¹⁵.

Otras pruebas diagnósticas incluyen la ecografía transvaginal de los ovarios. Los hallazgos de un tamaño y/o un volumen ovárico normal con la presencia de un recuento alto de folículos antrales, hace menos probable el diagnóstico de FOP⁴. A continuación se presenta en la Tabla III el manejo diagnóstico para FOP.

TRATAMIENTO

Terapia de reemplazo hormonal

Existen estudios que reportan mayor riesgo cardiovascular con el uso de estrógeno en

Tabla III. Diagnóstico de FOP.

Estudio Hormonal

- 2 determinaciones de FSH > 40 mUI/ml.
- Estradiol sérico < 50 ng/ml.

Estudios genéticos

- Cariotipo (anormalidad en el cromosoma X).
- Prueba de premutación de FMR1.

Estudios de la Reserva ovárica

- Conteo de folículos antrales (< 10 folículos antrales, sugestivo de ROD)*
- AMH (valor inferior a 1,0 ng/ml, sugestivo de ROD)*
- Inhibina (punto de corte 40-45 pg/ml)* *
- Test de estimulación con citrato de clomifeno (poca utilidad)

Estudios inmunológicos

- Anticuerpos anti-ováricos, adrenocorticales y/o esteroideogénicos.

Estudios imagenológicos

- Ecosonograma trasvaginal
- Densitometría ósea (evaluación de complicaciones de FOP)

* Tomado de Silva C, y cols¹⁵.

** Tomado de American College of Obstetricians and Gynecologist¹⁶.

mujeres mayores de 50 años de edad; en una revisión realizada por Rocca y col (2012) encontraron que en los casos de mujeres menores de 50 años con FOP espontánea o quirúrgica y deficiencia temprana de estrógeno, la terapia de reemplazo hormonal mejora el riesgo cardiovascular con efecto protector sobre todo de accidentes cerebrovasculares¹⁷. Por lo tanto, the American Society for Reproductive Medicine and the International Menopause Society, han recomendado la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para pacientes con FOP¹³, para reducir el riesgo no solo cardiovascular sino también de osteoporosis⁵ y aliviar los síntomas (inestabilidad vasomotora, disfunción sexual, estado de ánimo, problemas de fatiga y de la piel). El tratamiento con estrógeno generalmente se continúa hasta la edad de 50 años (considerando riesgo/beneficio) en presentaciones vía oral, transdérmica, subcutánea y/o vaginal⁶.

Las dosis de estrógeno vía transdérmica y transvaginal se han ajustado para imitar las concentraciones sanguíneas fisiológicas en la mitad del ciclo menstrual (aproximadamente 100 pg/mm); este tipo de presentaciones a 100 μ g/día han logrado alcanzar las concentraciones fisiológicas esperadas y tienen la ventaja de tener

un menor riesgo de tromboembolismo vascular y no tiene efecto de primer paso hepático en comparación con estrógenos orales, por lo que se recomiendan como primera línea en la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con FOP^{13,18}.

Una vez tomada la decisión de la vía de administración del estrógeno, se debe iniciar progesterona cíclica (acetato de medroxi progesterona en dosis de 10 mg/día o progesterona natural 100-200 mg/día) por 10 a 14 días de cada mes en mujeres con útero intacto para prevenir el riesgo potencial de cáncer endometrial¹³. El uso de progesterona puede ser por régimen continuo para evitar el flujo menstrual o por régimen secuencial que asegura sangrado menstrual mensual, que puede ser de beneficio psicológico para algunas mujeres jóvenes. Las vías de presentación son oral, transdérmico o uterino⁶. En la Tabla IV se presentan los fármacos para terapia de reemplazo hormonal.

El reemplazo de andrógenos es útil en algunas situaciones, como cuando la fatiga y la pérdida del deseo sexual persisten a pesar de la sustitución de estrógenos optimizado⁶. Otros síntomas asociados al déficit de andrógenos son la pérdida de la sensación de bienestar, astenia física persistente, disminución global del deseo sexual, trastornos cognitivos y/o de la memoria, pérdida de la masa ósea y de la fuerza muscular. Es importante aclarar que en estos casos se debe descartar el diagnóstico de la insuficiencia androgénica en la mujer, el cual se debe plantear cuando las concentraciones de estrógenos son normales, con concentraciones de testosterona libre más bajo del rango normal para la edad reproductiva¹⁹. El parche transdérmico de testosterona 150 µg/día aplicado dos veces a la semana en el abdomen y acetato de medroxi progesterona oral 10 mg/día en los últimos 12 días de cada ciclo, producen concentraciones de testosterona libre que se aproximan al límite superior de lo normal²⁰. No obstante, en Venezuela no están aprobados estos productos para su uso en la mujer²¹.

Terapia para densidad mineral ósea baja

Se recomiendan los cambios en el estilo de vida, entre ellos, la realización de actividad física como levantamiento de peso, caminar y trotar. La administración de calcio elemental de 1.200 mg/día también forma parte de la terapia. En caso de pacientes con exposición inadecuada al sol, se indica la administración de vitamina D a dosis de 800 a 1000 UI/día¹³. Se apoyan aún más estas recomendaciones en caso de que la TRH este contraindicada o bien que la paciente se niega a su uso⁴.

Por último, en la osteoporosis ya documentada, se recomienda el uso de bifosfonatos, pero se debe tener una consideración especial en caso de mujeres con posibilidad de embarazos o que deseen fertilidad, debido a los efectos inciertos de los bifosfonatos sobre el feto y su vida media larga en el hueso¹³, al igual que en los adolescentes, porque se desconocen los efectos adversos y la seguridad en este tipo de población²².

Terapia psicológica

La ansiedad y la depresión se manejan con el apoyo psicológico que puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad⁵.

Preservación de la fertilidad

Las mujeres con FOP tienen una probabilidad del 5-10% de embarazo en algún momento después del diagnóstico⁶. No obstante en caso de no lograr embarazo espontáneo, la terapia para fertilidad podría realizarse mediante la donación de óvulos⁵, por lo tanto, se debe dar asesoramiento sobre las futuras opciones de fertilidad antes del inicio de quimioterapia o radioterapia, si es el caso. Opciones para la preservación de la fertilidad incluyen hiperestimulación ovárica con la recuperación de ovocitos, seguido de criopreservación de ovocitos, de embriones o de tejido ovárico (esta última aún se considera experimental). La mayor tasa de éxito ha sido con la fertilización in vitro con el uso de ovocitos

Tabla IV. Fármacos para terapia de reemplazo hormonal.

Fármacos	Vía de administración	Dosis estándar	Dosis bajas	Dosis continua	Dosis cíclica
Estrógenos equinos conjugados (EEC) (Premarin®)	Oral	0,625 mg	0,30 mg		
Estrógenos equinos conjugados (Premarin®)	Vaginal	0,625 mg/1gr de crema			
17-Beta-estradiol transdérmico (Climaderm®)	Transdérmico	50 µg - 37,5 µg	25 µg		
17-Beta-estradiol oral (Estrofem®, Prodynova®)	Oral		1 mg		
Estriol en óvulos y crema (Ovestin®)	Vaginal	0,5 mg 3,5 mg			
Estriol comprimidos (Ovestin®)	Oral	2 mg	1 mg		
Acetato de medroxiprogesterona (AMP) (Provera®)	Oral			2,5 mg	5 mg
Progesterona natural micronizada (Geslutin®, Progendo®, Utrogestan®)	Oral Vaginal			100 mg	200 mg
Levonorgestrel sistema de liberación intrauterina (Mirena®)	Intrauterino (duración de 5 años)				20 mcg
EEC + AMP (Premelle cíclico®)	Oral Continuo-secuencial	0,625/5 mg			

Modificado de Angelino y cols²¹.

donantes. Esto ha sido asociado con una tasa de nacidos vivos de un 30 a 40% por embrión transferido⁴.

En resumen, ante la evaluación general de una mujer, es importante considerar la posibilidad del diagnóstico de falla ovárica prematura, sobre todo si existen factores de riesgo para la misma. Se debe sospechar en mujeres menores de 40 años de edad que cursen con amenorrea primaria y/o secundaria. Por tanto, siempre es recomendable realizar una historia clínica completa y un examen físico en búsqueda de las causas más frecuentes de amenorrea, incluyendo en el protocolo para su estudio concentraciones de gonadotropina coriónica humana, prolactina,

TSH, T4L y en casos de probable FOP medir concentraciones de FSH, estradiol, AMH, además de la realización de ecosonograma trasvaginal y CFA. La evaluación inmunológica solo se deberá solicitar en casos de sospecha de deficiencia del sistema inmune que conlleven a FOP (anticuerpos anti-tiroideos, anti-núcleo, anti-ováricos y anti-adrenales), y el cariotipo solo en pacientes menores de 35 años de edad con alta sospecha del diagnóstico. Por último, se deberá recomendar la TRH para pacientes con diagnóstico confirmado de FOP, con el fin de reducir el riesgo no solo cardiovascular, sino también de osteoporosis y aliviar los síntomas. Además, se debe apoyar el tratamiento farmacológico con la terapia psicológica y la evaluación de la fertilidad cuando ella sea requerida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wood M, Rajkovic A. Genomic markers of ovarian reserve. *Semin Reprod Med* 2013;31:399-415.
2. Colao E, Granata T, Vismara M, Bombardiere F, Nocera D, Luciano E, Perrotti N, Malatesta P. A case of premature ovarian failure in a 33-year-old woman. *Case Rep Genet* 2013;2013: Article ID 573841, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/573841>.
3. Shuster L, Rhodes D, Gostout B, Grossardt B, Rocca W. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-171.
4. Cox L, Liu J. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health* 2014;6:235-243.
5. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Int J Fertil Steril* 2014;8:1-12.
6. Goswami D, Conway G. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11:391-410.
7. Scucces M. Insuficiencia ovárica prematura. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68:263-276.
8. Şükür Y, Kıvançlı I, Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15:190-196.
9. Chand A, Harrison C, Shelling A. Inhibin and premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2010;16:39-50.
10. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:313-317.
11. Wellons M. Cardiovascular disease and primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 2011;29: 328-341.
12. Scaglia J. Falla ovárica prematura. *RAEM* 2007;44: 242-247.
13. Rafique S, Sterling E, Nelson L. A new approach to primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:567-586.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1407-1415.
15. Silva C, Yamakami L, Aikawa N, Araujo D, Carvalho J, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427-430.
16. American College of Obstetricians and Gynecologist. Ovarian reserve testing. Committee Opinion No. 618. *Obstet Gynecol* 2015;125:268-273.
17. Rocca W, Grossardt B, Miller V, Shuster L, Brown R. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272-277.
18. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkerd E, Dowsett M, F. Hayes D, A. Decker D. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Practice* 2012;8:144-149.
19. Osuna J. Deficiencia de andrógenos en la mujer. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:11-13.
20. Pacheco J. Falla ovárica precoz. *An Fac Med* 2010;71:191-200.
21. Angelino M, Bajares M, Pizzi R. Consenso Venezolano de Menopausia. Actualización 2008. Ateproca C.A. Caracas, Venezuela, 2008.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Committee opinion No 605. *Obstet Gynecol* 2014;124:193-197.

TRABAJOS ORIGINALES

INTERRELACIÓN DE ÍNDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA CON VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS DE MUJERES DEL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO A TÉRMINO.

Alba Salas Paredes¹, Secundino A. Galicia Colina², María Alejandra Sosa Peña², Gabriela Arata-Bellabarba³, Lenys Buela¹, Elsy M. Velázquez-Maldonado⁴

¹Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia, Universidad de Los Andes. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ³Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. ⁴Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 146-155

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la interrelación de índices de resistencia y sensibilidad a la insulina con variables antropométricas y metabólicas de mujeres del tercer trimestre de embarazo y RN a término.

Métodos: Este estudio transversal evaluó 52 mujeres sanas en el tercer trimestre del embarazo y 52 recién nacidos (RN) a término. Se evaluaron peso corporal pregestacional y ganancia durante el embarazo (Δ peso). Se estimó el peso fetal (PFE), circunferencia abdominal fetal (CAF) y grosor placentario por ultrasonido. Se registró peso, talla y circunferencia abdominal (CA) del RN y peso placentario. Se realizó lipidograma, glucosa e insulina en ayunas en el suero de la madre y cordón umbilical. Se calcularon los índices lipídicos y de resistencia y sensibilidad a la insulina.

Resultados: El Δ peso materno se correlacionó positivamente con PFE y peso del RN ($r=0,32$, $p<0,02$; $r=0,32$, $p<0,05$). El HOMA-R del RN se relacionó positivamente con CT ($r=0,46$; $p<0,01$) y TG ($r=0,52$; $p<0,0001$). El índice TG/C-HDL del RN se correlacionó positivamente con índices HOMA-R y TG/C-HDLmat ($r=0,31$, $p=0,03$; $r=0,35$, $p=0,01$). El peso pregestacional, materno final, placentario y TG maternos fueron significativamente más altos en los RN de mayor peso. Los índices TG/C-HDLmat y HOMA-Rmat se relacionaron inversamente con los índices QUICKImat y HOMA-Smat ($p<0,01$).

Conclusiones: La cuantificación de los índices TG/C-HDL, HOMA-R, HOMA-S y QUICKI en el tercer trimestre del embarazo, puede tener utilidad potencial para identificar mujeres con riesgo alto para desarrollar complicaciones metabólicas en el embarazo.

Palabras Claves: Embarazo, Triglicéridos/C-HDL, índices resistencia y sensibilidad a la insulina, antropometría fetal.

RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND SENSIBILITY INDEXES WITH ANTHROPOMETRICS AND METABOLIC PARAMETERS IN THIRD TRIMESTER OF PREGNANT WOMEN AND NORMAL TERM NEWBORNS.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between insulin resistance and sensibility indexes with anthropometrics and metabolic parameters in third trimester of pregnant women and normal term newborns.

Artículo recibido en: Marzo 2015. Aceptado para publicación en: Junio 2015.

Dirigir correspondencia a: Elsy M. Velázquez Maldonado. Email: elsy.velazquez@gmail.com.

Methods: In this cross-sectional study, 52 normal pregnant women in third trimester and 52 term born were assessed. Pre-gestational body weight, blood pressure and pregnancy weight gain (Δ -weight) were registered. Estimated fetal weight (EFW) and abdominal circumference (AFC) and placental gross were evaluated by ultrasound. Placental and newborn body weight, height and abdominal circumference were registered. Serum lipids, glucose and insulin concentrations were measured in fasting women and cord blood. Placental weight was registered. Lipids and insulin resistance and sensibility indexes were calculated.

Results: Δ -weight was significant and positively correlated with EFW and newborn body weight ($r=0,32$, $p<0,02$; $r=0,32$; $p<0,05$). Newborn HOMA-R was positively correlated with total cholesterol (TC) ($r=0,46$; $p<0,01$) and triglycerides serum concentration ($r=0,52$; $p<0,0001$). TG/C-HDL index was positively correlated with HOMA-R and maternal TG/C-HDL ($r=0,31$, $p=0,03$; $r=0,35$, $p=0,01$). Pre-gestational weight, term weight, placental and serum maternal triglycerides were significantly higher in newborns with higher body weight group. Maternal TG/C-HDL and HOMA-R were negatively related with maternal QUICKI and HOMA-S ($p<0,01$).

Conclusions: The quantification of TG/C-HDL, HOMA-R, HOMA-S QUICKI indexes in pregnant women during third trimester could be potentially useful to identify pregnant women at high risk of developing metabolic complications during pregnancy.

Key words: Insulin resistance and sensibility indexes, TG/C-HDL index, pregnancy, fetal anthropometrics.

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una etapa de la vida caracterizada por ajustes fisiológicos continuos que varían de acuerdo al estado nutricional pregestacional, factores genéticos y estilo de vida materno, los cuales, influyen considerablemente en el desarrollo fetal¹; estos cambios se caracterizan por un aumento de los lípidos circulantes y desarrollo de la resistencia a la insulina (RI) y representan una adaptación metabólica para suplir los requerimientos del feto en desarrollo². El inicio del embarazo es considerado como una fase anabólica caracterizada por el aumento de la producción hepática de triglicéridos (TG) e incremento de los depósitos grasos de los adipocitos maternos; en contraste, el tercer trimestre se caracteriza por un estado catabólico con RI, la cual favorece la actividad lipolítica con el subsiguiente incremento de los ácidos grasos libres, importantes como fuente de energía para la madre y sustrato metabólico para la placenta y el feto^{3,6}. Como consecuencia de los cambios metabólicos, el embarazo se asocia con dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, elevación del colesterol total (CT) y de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL)⁴. La concentración del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) aumenta hasta alcanzar niveles máximos finalizando en el segundo trimestre, para luego disminuir en el tercer trimestre de gestación⁷.

Si bien la hipertrigliceridemia es una consecuencia metabólica para cubrir las necesidades energéticas materno-fetales, su incremento fuera del rango fisiológico, se ha asociado con riesgo alto para el desarrollo de preeclampsia diabetes gestacional, parto pretérmino y anomalías del peso y crecimiento fetal⁸. Como se mencionó, la dislipidemia es consecuencia de la RI fisiológica, sin embargo, la evaluación de esta RI desde el punto de vista práctico es complicada y requiere de infraestructura de laboratorio especial. En tal sentido, en un estudio reciente McLaughlin y cols⁹ proponen la cuantificación del índice TG/C-HDL como indicador indirecto de RI, ya que el mismo se correlaciona con el Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-R) y la LDL pequeña/densa, la cual es un marcador de RI. Becerra y cols¹⁰ recientemente en un estudio transversal de los tres trimestres del embarazo, demostraron que la concentración plasmática de TG y el índice TG/C-HDL se relaciona significativamente con variables antropométricas del feto y del RN. El objetivo de este trabajo fue evaluar la interrelación de los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina con variables antropométricas y metabólicas de mujeres del tercer trimestre de embarazo y RN a término.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio transversal, se seleccionaron al azar 52 mujeres embarazadas sanas del tercer trimestre de gestación en edad comprendida entre 16-41 años y con una edad gestacional promedio de $38,43 \pm 1,11$ semanas. La muestra poblacional fue seleccionada de la sala de hospitalización obstétrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) y Hospital Sor Juana Inés de la Cruz, Mérida-Venezuela. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas conocidas que afecten el metabolismo de los hidratos de carbonos y/o lípidos: diabetes mellitus, enfermedad de Cushing, disfunción tiroidea, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal y dislipidemias previas al embarazo, embarazos múltiples, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino y aquellas pacientes que habían recibido esteroides en la semana previa a la toma de muestra. A todas las participantes se les realizó una evaluación clínica con registro del peso y tensión arterial. Se calculó la ganancia del peso materno durante el embarazo (Δ peso), definida como la diferencia en el peso de la última visita y el peso pregestacional. Ultrasonido obstétrico fue realizado por el mismo observador, utilizando equipo ALOKA ProSound, para determinar la CAF, PFE y el grosor placentario. El PFE se obtuvo del promedio de los valores calculados por las fórmulas de Shepard, que se basa en el diámetro biparietal y el perímetro abdominal; y de Hadlock (longitud de fémur y perímetro abdominal fetal)¹¹. El protocolo de estudio fue conocido y aprobado por el comité de ética del IAHULA, Mérida, Venezuela.

Posterior a un ayuno de 8-12 horas y previo a la interrupción del embarazo (cesárea electiva por causa obstétrica) se tomó una muestra de sangre venosa de la vena antecubital en tubos sin anticoagulante. Inmediatamente después del nacimiento, y previo corte del cordón umbilical, se obtuvo una muestra de sangre arterial del cordón, la cual fue obtenida con tubos vacutainer. Se determinó el peso de la placenta post-alumbramiento con un peso calibrado. Medidas antropométricas como peso, talla y CA del RN (CA RN) fueron tomadas por personal entrenado del servicio de sala de

partos. Los RN se categorizaron en tres grupos de acuerdo al peso (grupo 1: de 2000- 2999 g; grupo 2: de 3000 a 3499 g; grupo 3: > 3500 g). El suero materno y del RN obtenido por centrifugación se separaron en alícuotas, las cuales se congelaron a -70°C hasta el momento del análisis de insulina. Una alícuota de plasma fresco fue utilizada para la cuantificación de la glucosa, CT, TG, y C-HDL.

Con los valores de glucosa, TG, CT, C-LDL y C-HDL se calculó el colesterol no-HDL, los índices de TG/C-HDL, glucosa/TG, glucosa/C-HDL, CT/C-HDL, C-HDL/C-LDL y TG/CT. Los índices usados para valorar la sensibilidad y resistencia a la insulina fueron el quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) calculado según la fórmula: $1/[(\log \text{Insulin})(\mu\text{IU/mL})+(\log \text{Glucose})(\text{mg/dL})]$; HOMA-R se calculó de acuerdo a la fórmula de Mathews $[(\text{Glucemia-mg/dL}/18) \times \text{Insulinemia-uU/mL} / 22,5]$ ¹²; y HOMA-S, como $1/\text{HOMA-R}$. Además, HOMA-B, calculado como $20 \times \text{Insulin}(\mu\text{IU/mL})/\text{Glucose}(\text{mmol/L}) - 3,5$, y HOMA-D, calculado como $\text{HOMA-S} \times \text{HOMA-B}$, fueron usados como índices de funcionalidad de la célula B y disponibilidad de insulina celular, respectivamente¹³.

La determinación de glucosa, TG, CT y C-HDL se realizó por método enzimático con autoanalizador y reactivos de Roche Diagnostic. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald $(\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{C-HDL}))$ ¹⁴. La insulina se determinó por inmuno ensayo electro quimioluminiscencia con reactivos de TOSOH BIOSCIENCE.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 17. Los datos se presentan en tablas y gráficos. Se calculó el promedio y EEM. La comparación entre los valores de las variables maternas y de los RN se realizó por T-Test para variables independientes. La diferencia entre los grupos de RN categorizado por peso se calculó con el análisis de varianza (ANOVA). La interrelación entre las variables se evaluó a través del análisis de correlación de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado para significancia estadística.

RESULTADOS

En la tabla I se muestra las variables metabólicas en las mujeres embarazadas y RN. La concentración plasmática de la glucosa, insulina y lípidos en ayunas fueron significativamente más altos en la madre comparado con los valores obtenidos en el RN ($p < 0,001$). El índice TG/C-HDL ($p < 0,001$) fue significativamente más bajo en el RN, al igual que el cociente CT/C-HDL ($p < 0,05$). Tanto el QUICKI como el HOMA-S y cociente glucosa/insulina fueron significativamente más altos en el RN ($p < 0,001$), mientras que el HOMA-R fue significativamente más bajo en RN ($p < 0,001$).

En la tabla II se presentan las variables demográficas de la placenta, feto y RN. Como se muestra en la tabla III, tanto el peso pregestacional como el peso materno final fueron significativamente más altos en el grupo de RN de mayor peso (grupo 3; $p < 0,01$; $p < 0,05$ respectivamente). A pesar de que el Δ peso mostró un valor más alto

en el grupo 3 la diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo, el peso placentario fue significativamente más alto en este último grupo ($p < 0,01$ ANOVA). La concentración materna de TG fue significativamente más alta en el grupo 3 del RN ($p < 0,01$) y, tanto el índice TG/C-HDL como el HOMA-R materno mostraron valores más altos en el grupo 3 de RN, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La distribución por percentiles de las variables metabólicas maternas y del RN se presentan en la tabla IV. El percentil 50 de glucosa, insulina y lípidos fue más bajo en el RN. El percentil 50 de los índices de resistencia HOMA-R y TG/C-HDL fue más alto en la madre, mientras que el índice de sensibilidad QUICKI fue más alto en el RN. Se debe resaltar que el percentil 95 para el cociente TG/C-HDL y HOMA-R materno fueron 7,08 y 5,29 respectivamente.

El Δ peso de la madre durante el embarazo se correlacionó positivamente con el PFE y peso

Tabla I. Glucosa, lípidos e índices de resistencia y sensibilidad a la insulina en mujeres durante tercer trimestre del embarazo y recién nacidos (promedio \pm EEM).

VARIABLES	Mujeres (n=52)	Recién nacido (n=52)
Glucosa ayunas (mg/dL)	67,61 \pm 2,05	56,82 \pm 2,44*
Insulina en ayunas (μ UI/mL)	10,80 \pm 0,96	5,74 \pm 0,79*
CT (mg/dL)	226,57 \pm 7,91	61,15 \pm 2,99*
TG (mg/dL)	194,57 \pm 10,90	47,01 \pm 3,95*
C-HDL(mg/dL)	59,01 \pm 2,22	30,40 \pm 1,81*
C-LDL (mg/dL)	175,85 \pm 7,20	46,66 \pm 2,27*
Colesterol no-HDL (mg/dL)	168,36 \pm 6,80	30,15 \pm 2,17
TG/C-HDL	3,50 \pm 0,21	1,56 \pm 0,10*
Glucosa/TG	0,4 \pm 0,03	1,42 \pm 0,08*
Glucosa/C-HDL	1,23 \pm 0,05	1,96 \pm 0,097**
CT/C-HDL	4,06 \pm 0,15	1,99 \pm 0,07†
C-HDL/C-LDL	0,35 \pm 0,01	0,77 \pm 0,09*
TG/CT	0,88 \pm 0,05	0,79 \pm 0,06
QUICKI	0,36 \pm 0,01	0,43 \pm 0,01*
HOMA-R	1,9 \pm 0,19	0,85 \pm 0,3*
HOMA-B	186,63 \pm 152,13	120,71 \pm 95,49
HOMA-S	0,86 \pm 0,1	2,42 \pm 0,29*
HOMA-D	-70,82 \pm 123,78	-29,12 \pm 81,71
Glucosa/Insulina	9,08 \pm 0,94	18,25 \pm 2,33*

CT: colesterol total; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (-R), β -cell functionality (-B), sensitivity (-S) and cell insulin availability (-D). * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; † $p < 0,05$.

Tabla II. Variables demográficas de la placenta, feto y recién nacido (promedio \pm EEM).

Variabes	(n=52)
Peso de placenta (g)	596,15 \pm 19,86
Grosor de la placenta (mm)	31,78 \pm 0,72
PFE (g)	3191,96 \pm 61,79
CAF (mm)	330,55 \pm 2,77
Peso del RN (g)	3152,23 \pm 61,36
CA RN (cm)	311,44 \pm 2,99

PFE: peso fetal estimado; CAF: circunferencia abdominal fetal; CA RN: circunferencia abdominal del recién nacido.

RN ($r=0,32$, $p<0,05$; $r=0,32$, $p<0,05$) (Figura 1). El peso de la placenta mostró una correlación positiva y significativa con el PFE ($r=0,54$; $p<0,0001$); CAF ($r=0,37$; $p<0,01$); peso del RN ($r=0,57$; $p<0,001$), talla ($r=0,55$; $p<0,001$) y CARN ($r=0,44$; $p<0,001$). El grosor de la placenta se relacionó positiva y significativamente con el peso y talla RN ($r=0,35$; $p<0,05$; $r=0,37$; $p<0,01$ respectivamente). La glucosa materna en ayunas se correlacionó significativamente con las concentraciones de insulina en ayunas ($r=0,43$; $p<0,05$), CT ($r=0,40$; $p<0,01$), TG ($r=0,48$, $p<0,001$), C-HDL ($r=0,32$; $p<0,05$) y HOMA-R ($r=0,55$; $p<0,001$).

Como se observa en la Figura 2, el índice HOMA-R del RN mostró una correlación positiva

y significativa con el CT ($r=0,46$; $p<0,01$) y TG ($r=0,52$; $p<0,0001$) del RN. El índice TG/C-HDL del RN se correlacionó positiva y significativamente con el índice HOMA-R del RN y con el índice TG/C-HDL materno ($r=0,31$, $p<0,05$; $r=0,35$, $p<0,025$) (Figura 3). La CAF se correlacionó positiva y significativamente con las variables antropométricas del RN como el peso, talla y CA ($r=0,61$, $p<0,001$; $r=0,60$, $p<0,001$; $r=0,43$, $p<0,02$ respectivamente). La glucosa en ayunas del RN se relacionó significativamente con las concentraciones en ayunas de CT ($r=0,56$; $p<0,0001$), C-HDL ($r=0,38$; $p<0,01$), C-LDL ($r=0,60$; $p<0,0001$) y HOMA-R ($r=0,43$; $p<0,01$). Además, la glucosa del RN mostró correlaciones significativas con variables maternas en ayunas: glucosa ($r=0,61$; $p<0,001$), insulinemia ($r=0,28$; $p<0,05$), TG ($r=0,36$; $p<0,01$) y HOMA-R ($r=0,36$, $p<0,05$). La insulinemia en ayunas del RN mostró una correlación positiva significativa con los TG ($r=0,50$; $p<0,001$) y cociente TG/C-HDL ($r=0,34$; $p<0,05$). Los TG maternos se relacionaron positiva y significativamente con el HOMA-R ($r=0,33$; $p<0,05$) e insulina en ayunas ($r=0,41$; $p<0,05$) y negativamente con el QUICKI ($r=-0,29$; $p<0,05$).

En la tabla V se muestra la interrelación entre los índices de sensibilidad y resistencia insulínica en

Tabla III. Variables antropométricas e índices de resistencia a la insulina según categorías de peso del recién nacido (promedio \pm EEM).

Variables	Grupos		
	1 n=13	2 n=31	3 n=8
Peso RN (g)	2624,30 \pm 74,18	3200 \pm 25,15	3825 \pm 147,78†
Peso pregestacional (Kg)	55,16 \pm 2,80	63,44 \pm 2,33	72,87 \pm 3,91*
Peso final (Kg)	66,06 \pm 3,25	75,55 \pm 2,46	87,21 \pm 3,86**
Δ Peso (Kg)	10,90 \pm 1,24	12,11 \pm 0,26	14,33 \pm 1,49
Peso placenta (g)	505,38 \pm 19,69	595,8 \pm 23,89	745 \pm 55,16‡
TG(mg/dL)	195,84 \pm 11,98	174,46 \pm 12,74	270,37 \pm 38,54§
TG/C-HDL	3,30 \pm 0,33	3,29 \pm 0,24	4,58 \pm 0,81
HOMA-R	1,65 \pm 0,46	1,98 \pm 0,23	2,00 \pm 0,55

RN: recién nacido; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; HOMA-R: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; † $p<0,001$ ANOVA; * $p<0,01$ grupo 1 vs 3; ** $p<0,05$ grupo 1 vs 3; ‡ $p<0,01$ ANOVA; § $p<0,01$ grupo 2 vs 3.

Tabla IV. Distribución en percentiles de variables metabólicas en mujeres durante tercer trimestre del embarazo y recién nacidos.

Variables	(n= 52)	5	10	25	50	75	95
Glucosa ayunas (mg/dL)	Mujeres	45,83	55	60,25	66,50	77,25	94,05
	Recién nacidos	25,35	41	50	54,72	67	82,1
Insulina ayunas (µUI/mL)	Mujeres	2,41	3,42	5,45	9,95	13,15	25,33
	Recién nacidos	0,91	1,3	2,1	4,2	7,35	16,52
CT(mg/dL)	Mujeres	133,09	158,56	200	230,9	261,87	310,25
	Recién nacidos	11,82	34,80	51,70	64	73,8	89,12
TG(mg/dL)	Mujeres	66,20	105,14	152,06	181,18	236,17	344,17
	Recién nacidos	12,15	26,05	33	44,52	52,38	109,48
C-HDL (mg/dL)	Mujeres	29,04	36,93	50,0	58,75	69,50	82,01
	Recién nacidos	0	17,9	24,25	31	38,5	52,7
C-LDL (mg/dL)	Mujeres	100,30	112,50	144,61	181,96	216,03	260,01
	Recién nacidos	2,72	21,51	36,87	47,71	56,14	72,53
Colesterol no-HDL (mg/dL)	Mujeres	93,23	104,28	135,95	176,55	190,80	244,30
	Recién nacidos	0,00	7,16	21,20	30,80	39,80	56,06
TG/C-HDL	Mujeres	1,50	2,13	2,47	3,01	4,01	7,08
	Recién nacidos	0,66	0,73	0,92	1,41	2,07	2,99
QUICKI	Mujeres	0,30	0,31	0,33	0,35	0,39	0,43
	Recién nacidos	0,33	0,34	0,37	0,42	0,48	0,57
HOMA-R	Mujeres	0,38	0,52	0,91	1,64	2,47	5,29
	Recién nacidos	0,00	0,13	0,22	0,47	1,05	2,6
HOMA-B	Mujeres	-1948,50	-1105,20	-367,33	254,20	520,71	2587,50
	Recién nacido	-660,60	-396,00	-129,62	-44,31	227,45	1464,00
HOMA-S	Mujeres	0,19	0,26	0,40	0,60	1,04	2,02
	Recién nacidos	0,38	0,44	0,90	1,72	3,29	7,23
HOMA-D	Mujeres	-2351,61	-1079,56	-331,36	105,90	283,05	991,15
	Recién nacidos	-1002,54	-626,36	-249,15	-186,45	217,90	1121,54

CT: colesterol total; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (-R), β -cell functionality (-B), sensitivity (-S) and cell insulin availability (-D).

mujeres durante el tercer trimestre del embarazo. El índice TG/C-HDL y HOMA-R se relacionaron inversa y significativamente con el cociente glucosa/insulina, QUICKI y HOMA-S ($p < 0,01$). El PFE se relacionó positivamente con HOMA-B, HOMA-D materno (mat) ($p < 0,05$ respectivamente) y peso de la placenta ($p < 0,01$). El QUICKI mat mostró una correlación inversa y significativa con el HOMA-B, HOMA-D mat ($p < 0,01$; $p < 0,05$ respectivamente) y peso de la placenta ($p < 0,05$) (Tabla VI).

DISCUSIÓN

Para nuestro conocimiento este es el primer trabajo latinoamericano diseñado para evaluar la

interrelación entre los marcadores de resistencia y sensibilidad a la insulina y variables metabólicas de mujeres sanas embarazadas del tercer trimestre y RN sanos a término. En nuestra muestra poblacional venezolana, al igual que lo publicado por Becerra y colaboradores¹⁰, en el tercer trimestre del embarazo el índice TG/C-HDL muestra un promedio de 3,5; y este índice se correlacionó positivamente con el HOMA-R, e inversamente con los índices de sensibilidad QUICKI y HOMA-S. Este índice ha sido sugerido como un marcador indirecto de resistencia a la insulina y se relaciona con la lipoproteína de baja densidad pequeña densa, altamente aterogénica y asociada también a los estados de resistencia a la insulina⁹. Existe poca información acerca del

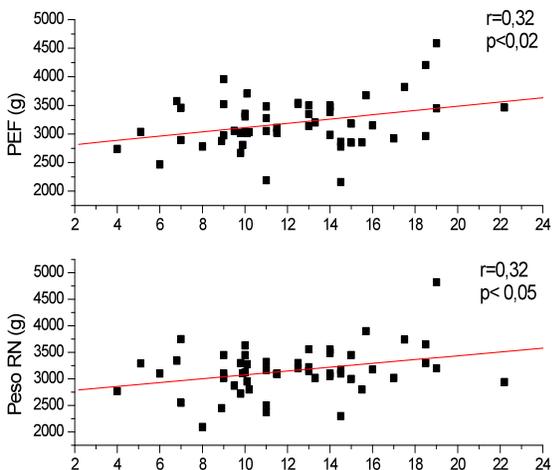


Figura 1. Interrelación entre el delta de peso materno durante el embarazo con el PFE por ultrasonido y peso del RN.

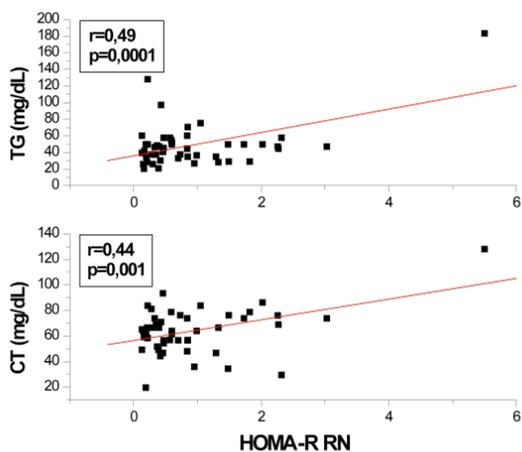


Figura 2. Interrelación del HOMA-R con TG y CT en el RN.

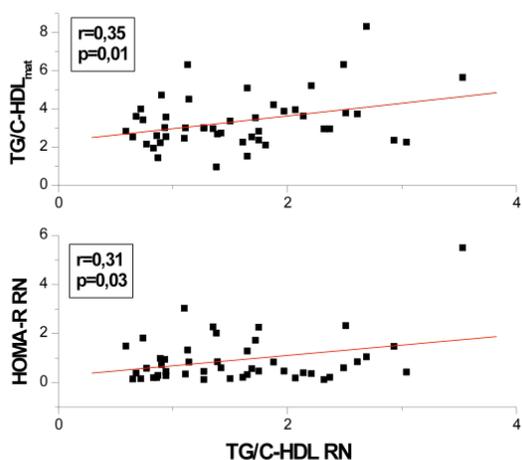


Figura 3. Interrelación del índice TG/C-HDL del RN con HOMA-R del recién nacido e índice TG/C-HDL materno.

comportamiento de este índice en el RN normal a término; nuestros resultados muestran valores significativamente más bajos en la madre; y relacionados positiva y significativamente con los índices de resistencia HOMA-R y TG/C-HDL_{mat}; lo anterior sugiere que en el RN a término hay un estado de mayor sensibilidad insulínica respecto a la mujer embarazada.

Es bien conocido que en el último trimestre del embarazo, la RI contribuye a una mayor lipólisis, producción y secreción de VLDL, lo que se traduce en una dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, elevación del CT y C-LDL¹⁵, lo cual es una consecuencia de una disminución de la actividad de la lipasa de la lipoproteína (LPL) y de la actividad de la LPL postheparina¹⁵; los TG maternos no atraviesan directamente la placenta, sin embargo esta contiene sistemas de enzimas tipo lipasa¹⁶, que degradan los TG liberando ácidos grasos libres, los cuales se unen a proteínas transportadoras específicas de la placenta¹⁷ para ser llevados al feto y utilizado como sustrato energético^{16,17}.

En este estudio los valores de lípidos son comparables a otros trabajos publicados, confirmando la dislipidemia del embarazo, caracterizada por valores altos de TG, CT y C-LDL^{4,18} y en menor cuantía el C-HDL^{4,18-21}; la hipertrigliceridemia se asoció, positivamente con el HOMA-R, e inversamente con el índice de sensibilidad a la insulina QUICKI, lo que confirma que la hipertrigliceridemia está fuertemente vinculada con el estado de RI fisiológica.

La distribución en percentiles de los lípidos e índices de resistencia y sensibilidad a la insulina, nos podría orientar en cuanto a la detección precoz de embarazadas con anormalidades metabólicas. De acuerdo a nuestra distribución los valores que se encuentren sobre el percentil 95 podrían identificar los casos con mayor riesgo, como sería la concentración TG mayor 344 mg/dL, CT mayor de 310 mg/dL, C-LDL mayor de 260 mg/dL y un índice TG/C-HDL mayor de 7.

Tabla V. Correlaciones de Spearman entre índices de sensibilidad y resistencia a la insulina en mujeres durante tercer trimestre del embarazo.

	TG/C-HDL _{mat}	HOMA-R _{mat}	Glucosa/Insulina _{mat}	QUICKI _{mat}	HOMA-S _{mat}
TG/C-HDL _{mat}	1,000	,402**	-,363**	-,402**	-,402**
HOMA-R _{mat}	,402**	1,000	-,842**	-1,000**	-1,000**
Glucosa/Insulina _{mat}	-,363**	-,842**	1,000	,842**	,842**

TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (-R), y sensitivity (-S); mat: materno; ** p < 0,01.

Tabla VI. Correlaciones de Spearman entre índices de sensibilidad y resistencia a la insulina con PFE y peso placentario en la población estudiada.

	HOMA-B _{mat}	HOMA-D _{mat}	PFE	QUICKI _{mat}
HOMA-B _{mat}		,938**	,308*	-,519**
HOMA-D _{mat}	,938**		,315*	-,322*
Peso placenta	ns	ns	,438**	-,328*

HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin β -cell functionality (-B), cell insulin availability (-D)QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; mat: materno, RN: recién nacido; * p < 0,05; ** p < 0,01.

La obesidad es una condición que favorece el desarrollo de RI y alteraciones metabólicas asociadas a la misma. Existe evidencia acumulada que indica que la obesidad en el embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos adversos, principalmente la macrosomía fetal y diabetes gestacional^{22,23}. En este estudio la ganancia de peso durante el embarazo se relacionó significativamente con el PFE por ultrasonido y el peso del RN; esta relación apoya la importancia de la etapa anabólica del embarazo necesaria para garantizar un desarrollo fetal apropiado, sin embargo cuando esta ganancia es excesiva, puede conducir al desarrollo de macrosomía fetal²⁴. La categorización de los RN por peso corporal nos permitió demostrar que las madres de los RN con un peso mayor de 3,5 Kg tuvieron un peso pregestacional más elevado, un mayor incremento de peso durante el embarazo, mayor peso placentario y mayores valores de TG. Sin embargo, en este grupo de

mujeres el HOMA-R fue normal, mientras el cociente TG/C-HDL fue más alto, lo cual podría indicar que este último índice puede ser utilizado en el embarazo como una excelente opción para discriminar las pacientes con mayor riesgo de RI patológica y en consecuencia, mayor riesgo de complicaciones materno-fetales, como diabetes gestacional y macrosomía.

Diversos autores han publicado datos sobre el perfil de lipoproteínas de los neonatos normales en la sangre del cordón umbilical, nuestros resultados sobre lípidos, son consistentes con los diferentes estudios²⁵⁻²⁸. Sin embargo, la interrelación entre los marcadores de resistencia y sensibilidad a la insulina, lípidos y variables metabólicas y antropométricas no han sido ampliamente estudiadas. En este estudio se presenta la distribución en percentiles de las variables mencionadas, es de notar que el percentil 95 para los TG es de 109 mg/dL, para el

índice TG/C-HDL de 2,99, HOMA-R de 2,6, lo cual es importante conocer para identificar los neonatos con riesgo cardio-metabólico futuro. Nuestros resultados difieren de otros autores^{27,29,31}, lo que indica la importancia de obtener valores propios de nuestra población, en este sentido nuestra muestra poblacional es pequeña y se requerirían una muestra más representativa de la población venezolana. El HOMA-R del RN en nuestra población se relacionó positivo y significativamente con la concentración de TG, CT, C-HDL e índice TG/C-HDL del RN, pero a diferencia de otros autores³¹, no se relacionó con el peso del RN.

Como conclusión, se demuestra que el índice TG/C-HDL del tercer trimestre del embarazo se relaciona positivamente con el HOMA-R y negativamente con los índices de sensibilidad QUICKI y HOMA-S, por lo que se sugiere su utilidad potencial para identificar mujeres con riesgo alto para desarrollar complicaciones metabólicas en el embarazo. La distribución en percentil de los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina nos orienta a la detección precoz de embarazadas y RN con anormalidades metabólicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1218-1225.
- Ywaskewycz L, Bonneau G, Castillo M, López D, Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:227-233.
- Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein sub-fractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;60:468-472.
- Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In *perinatal Biochemistry*. Herrera E. Knopp RH, Eds; CRC Pres 1992; 19-51.
- Versen-Hoeynck F, Powers R. Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front in Biosci* 2007;12:2457-2470.
- Serrano M. Papel de la placenta en el desarrollo fetal y en la salud del adulto (monografía de internet) Salamanca: Catédra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca; 2009. Accesado Octubre 2014. Disponible en: www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/612/629.
- Levy M, Koeppen B, Stanton B. Berne y Levy. *Fisiología*. 4ta edición. Elsevier España 2006;51:724-746.
- Schaefer-Graf UM, Graf K, Kullbacka I, Kjos SL, Dudenhauser J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31;1858-1863.
- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005;96:399-404
- Becerra Leal AV, Salas Paredes A, Buella L, Sosa MA, Arata-Bellabarba G, Valeria L, Velázquez-Maldonado EM. Índice triglicéridos/cHDL en el embarazo. Interrelación con índices de resistencia a la insulina y antropometría fetal. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:141-146.
- Belizán JM, Villar J, Nardir JC, Malamud J, De Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:643-648.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- Gesteiro E, Bastida S, Vázquez-Velasco M, Corella D, Guillén M, Ordovas JM, Sánchez-Muñiz FJ. Effects of APOA5 S19W polymorphism on growth, insulin sensitivity and lipoproteins in normoweight neonates. *Eur J Pediatr* 2011;170:1551-1558.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP. Lipid metabolism during the prenatal phase, and its implications on postnatal development. *Int J Vitamin Nutr Res* 2006;76:216-224.

16. Bonet B, Brunzell J, Gown A, Knopp R. Metabolism of very long density lipoprotein triglyceride by human placental: the role of lipoprotein lipase. *Metabolism* 1992;41:596-603.
17. Cummings S, Hatley W, Simpson E. The binding of high and low density lipoproteins to human placental membrane fractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:903-908.
18. Montelongo A, Lasuncion M, Pallardo L, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic woman. *Diabetes* 1992;1651-1659.
19. Whiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, Novack L. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:482-484.
20. Eslamian L, Akbari S, Marsoosi V, Jamal A. Effect of different maternal metabolic characteristics on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *Iran J Reprod Med* 2013;11:325-334.
21. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *Journal of Lipid Research* 1996; 37:229-308.
22. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes: past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351-358.
23. Herranz L, García Ingelmo MT, Martín Vaquero M, Grande C, Jañez M, Pallardo LF. Follow-up of women with gestational diabetes, incidence and factors associated with later development of abnormal glucose tolerance test. *Diabetologia* 1998;41 Suppl 1:A125.
24. Mella V, Salvo A, González S. Características de neonatos macrosómicos y de sus madres, del Hospital Herminda Martín De Chillán. *Rev Chil Nutr* 2006;33:180-186.
25. Casanueva V, Cid X, Chiang MT, Molina M, Ferrada MC, Pérez R, Casanueva P. Serum lipids, lipoprotein and apolipoprotein levels in normal newborns. *Rev Med Chile* 1998;126:1073-1078,
26. Molina M, Casanueva V, Cid X, Ferrada MC, Pérez R, Dios G, Reyes M, Venegas H, Cid L. Lipid profile in newborns with intrauterine growth retardation. *Rev Méd Chile* 2000;128:741-748
27. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz F. Insulin resistance markers in term, normoweight neonates. The Mérida cohort. *Eur J Pediatr* 2009;168:281-288.
28. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Bros-Filho AA. Atherogenic lipid profile of Brazilian near-term newborns. *Brazil J Med Biol Res* 2005;38:755-760
29. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz F. Effects of maternal glucose tolerance, pregnancy diet quality and neonatal insulinemia upon insulin resistance/sensitivity biomarkers in normoweight neonates. *Nutr Hosp* 2011;26:1447-1455
30. Simental-Mendía L, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term. *BMC Pediatrics* 2012, 12:94. Doi: 10.1186/1471-2431-12-94. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/94>
31. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Cord-blood lipoproteins, homocysteine, insulin sensitivity/resistance marker profile, and concurrence of dysglycaemia and dyslipaemia in full-term neonates of the Mérida Study. *Eur J Pediatr* 2013;172:883-94.

PREVALENCIA DE LOS PATRONES GEOMÉTRICOS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN UNA POBLACIÓN DE HIPERTENSOS TRATADOS: EFECTO DE LA EDAD, SEXO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y TRATAMIENTO.

William E. Madariaga Galvis¹, José Hipólito Donis²

¹ Departamento de Cardiología del Hospital del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Mérida, Venezuela. ² Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 156-163

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de los patrones geométricos del ventrículo izquierdo (VI) en una población de hipertensos tratados y su asociación con factores como la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), control de la hipertensión arterial (HTA) y clase de tratamiento recibido.

Métodos: Estudio observacional, analítico y transversal. Incluyó 157 pacientes con HTA esencial tratada, los cuales se clasificaron en controlados y no controlados. Se les determinó la masa y el espesor relativo de pared (ERP) del ventrículo izquierdo (VI) mediante ecocardiografía 2D, con lo que se obtuvieron los patrones geométricos: normal, remodelado, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica.

Resultados: La prevalencia de geometría anormal del VI en los hipertensos tratados fue del 84%, la hipertrofia concéntrica fue el patrón más prevalente (47%), seguido del remodelado (22,9%) y de la hipertrofia excéntrica (14%). No hubo diferencias significativas entre los patrones geométricos en relación con edad, sexo, nivel de presión arterial (PA) e IMC, pero en la geometría anormal hubo una tendencia a un mayor valor de estos parámetros (excepto el sexo) en relación con la geometría normal. Los hipertensos no controlados en comparación con los controlados, tuvieron mayor prevalencia de geometría anormal (61,7%, vs 38,3%; $p < 0,01$, OR: 3,21[1.28-8.05]), siendo la hipertrofia concéntrica el patrón que se asoció con mal control de la HTA ($p < 0,032$). No hubo asociación entre la clase de antihipertensivo y el patrón geométrico entre los grupos.

Conclusión: La HTA esencial tratada se acompañó de alta prevalencia de geometría anormal del VI, la cual no se asoció con la edad, sexo, nivel de PA e IMC. Alcanzar el control de la HTA mostró beneficio ya que redujo la prevalencia de geometría anormal en comparación con los hipertensos no controlados. La clase de antihipertensivo no se asoció con este efecto.

Palabras claves: hipertensión arterial, prevalencia, patrón geométrico del ventrículo izquierdo, hipertrofia concéntrica, remodelado, hipertrofia excéntrica.

PREVALENCE OF LEFT VENTRICULAR GEOMETRIC PATTERNS IN A POPULATION OF TREATED HYPERTENSIVE PATIENTS: EFFECT OF THE AGE, GENDER, BODY MASS INDEX, CONTROL OF BLOOD PRESSURE AND TREATMENT.

ABSTRACT

Objective: Assess the prevalence of the geometric patterns of the left ventricle (LV) in a population of treated hypertensive patients, and its association with risk factors such as age, gender, body mass index (BMI), control of the arterial hypertension (AHP) and class of treatment received.

Artículo recibido en: Marzo 2015. Aceptado para publicación en: Julio 2015.

Dirigir correspondencia a: Dr. José H. Donis Email: donis_jose@hotmail.com

Methods: Observational, analytic and cross sectional study. It included 157 hypertensive patients which were receiving treatment, and were classified into controlled and non-controlled. An echo 2D was performed which showed the measure of mass and relative thickness of the posterior wall (RTW) of LV. Four types of geometric patterns were found: normal, remodeled, concentric hypertrophic and eccentric hypertrophy.

Results: The prevalence of abnormal LV geometry in treated hypertensive patients was 84%, the concentric hypertrophy pattern was the most prevalent (47%), followed by remodeling (22.9%) and eccentric hypertrophy (14%). There were no significant differences between the geometric patterns in relation to age, sex, level of blood pressure (BP) and BMI, but in abnormal geometry there was a trend towards a higher value of these parameters (except sex) in relation to the normal geometry. Uncontrolled compared with controlled hypertensive patients had a higher prevalence of abnormal geometry (61.7% vs 38.3%; $p < 0.01$, OR: 3.21 [1.28-8.05]), the concentric hypertrophy pattern was associated with poor control of hypertension ($p < 0.032$). There was no association between the type of antihypertensive and geometric pattern between groups.

Conclusion: The treated essential hypertension is associated with high prevalence of abnormal LV geometry, which was not associated with age, sex, level of BP and BMI. Achieving control of hypertension showed benefit as reduced the prevalence of abnormal geometry compared with uncontrolled hypertension. The class of antihypertensive was not associated with this effect.

Key words: arterial hypertension, prevalence, geometric patterns of the left ventricle, concentric hypertrophy, remodeled, eccentric hypertrophy.

INTRODUCCIÓN

En respuesta a la hipertensión arterial esencial crónica, el ventrículo izquierdo sufre un proceso de adaptación morfológica y funcional el cual no es homogéneo¹. La adaptación anatómica del corazón a la hipertensión fue caracterizada de acuerdo al espesor relativo de pared ventricular y la masa ventricular índice, por Ganau y col² quienes encontraron cuatro patrones de geometría ventricular izquierda: normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica. Cada patrón morfológico tiene además características hemodinámicas y neurohormonales distintas, las cuales pueden ser evaluadas indirectamente por ecocardiografía bidimensional^{3,4}.

Los estudios han demostrado que la geometría ventricular alterada predice fuerte e independientemente eventos cardiovasculares. El estudio del corazón de Framingham⁵ demostró que en sujetos mayores de 40 años aparentemente sanos, un incremento de la masa ventricular izquierda estimada por ecocardiografía predice una alta incidencia de eventos clínicos incluyendo muerte atribuible a enfermedad cardiovascular. En la hipertensión, el riesgo de infarto del miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) y muerte cardiovascular se incrementa con una elevada masa ventricular⁶.

Varios estudios han demostrado que la geometría ventricular izquierda estratifica el riesgo en la hipertensión, independientemente del nivel de la presión arterial y de otros factores de riesgo reversibles^{5,8}.

Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial puede inducir reversión de las alteraciones geométricas del ventrículo izquierdo (VI), asociándose una reducción del riesgo para subsecuente enfermedad cardiovascular⁸.

Finalmente algunas investigaciones sugieren que la prevalencia de los diferentes patrones de adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial parece estar relacionados con la edad, sexo, obesidad, lípidos y diabetes mellitus^{9,11}.

Las guías para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial sistémica establecen que alcanzar la meta de control de presión (presión arterial menor de 140/90mmHg) reduce el riesgo cardiovascular¹², sin embargo, los estudios publicados no incluyen este criterio para evaluar el efecto sobre la geometría ventricular izquierda.

Conocer la prevalencia de la geometría del ventrículo izquierdo en la hipertensión arterial esencial es útil para estratificar el riesgo

cardiovascular de los pacientes^{5,8}. La finalidad del presente estudio observacional, analítico y de corte transversal fue determinar en una población de hipertensos adultos tratados, cuál era la prevalencia de los patrones geométricos del ventrículo izquierdo y el efecto que sobre ellos tienen factores como la edad, sexo, nivel de presión arterial, índice de masa corporal, control o no de la hipertensión arterial y la terapia antihipertensiva usada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos.

La población estuvo conformada por pacientes adultos portadores de hipertensión arterial sistémica esencial tratada que acudieron a la consulta externa del Servicio de Cardiología del Hospital del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales ubicado en la ciudad de Mérida en el periodo comprendido entre el 07 de enero al 30 de junio del 2014.

La edad de los adultos estuvo comprendida entre los 44 y 71 años de edad. La población incluyó 157 pacientes de ambos sexos y se escogieron de forma consecutiva no aleatoria teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron los pacientes adultos con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial tratada que expresaron su consentimiento de participación. Se excluyeron los pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía valvular, isquémica o miocardiopatía.

Procedimiento.

A cada uno de los sujetos se les realizó una historia clínica que recogía los siguientes aspectos: identificación, edad, antecedente de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular y miocardiopatía. Además se preguntó sobre la clase de antihipertensivos usados para el control de la presión arterial. Luego se procedió a la determinación de la talla y el peso con una

balanza marca Health meter. Seguidamente y de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la American Heart Association¹³ se procedió a la toma de la presión arterial sistémica con un esfigmomanómetro con escala de mercurio marca Riester. Se consideraron los puntos de corte para clasificar la hipertensión arterial controlada o no de acuerdo a las establecidas por las guías sobre la detección y tratamiento de la hipertensión arterial publicadas previamente¹².

Ecocardiografía, medidas y cálculos.

Se realizó en cada paciente un estudio ecocardiográfico bidimensional y doppler con una unidad de ultrasonido cardiaco (EsaoteMylab 50). Se usó un transductor de 2.5 Mhz. Solamente los pacientes en los que se obtuvieron imágenes de buena calidad fueron elegidos para el estudio. Los métodos ecocardiográficos se han descrito en publicaciones previas^{14,15}. Las dimensiones del VI fueron medidas con modo M guiado por imagen bidimensional. Las medidas incluyeron grosor septal y pared posterior en diástole y sístole, diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole y al final de la sístole. La masa del VI se calculó usando la fórmula publicada previamente^{14,15}. Se consideró un valor normal de la masa (normalizado a la superficie corporal) como $\leq 115 \text{ g/m}^2$ en el hombre y $\leq 95 \text{ g/m}^2$ para la mujer. El cálculo del espesor relativo de pared (ERP) según la fórmula $(2XPP)/DDVI$ que establece un valor de $\leq 0,42$ como normal. Estas dos mediciones permiten categorizar cuatro patrones geométricos del VI: Patrón Normal (masa normal y ERP normal), Remodelado Concéntrico (masa normal con ERP aumentado), Hipertrofia Concéntrica (aumento de la masa con aumento del ERP) y la Hipertrofia Excéntrica (masa aumentada con ERP normal).

Análisis Estadístico.

Las variables cuantitativas se analizaron por la media y la desviación estándar y las variables cualitativas por el valor absoluto y porcentajes. Para saber si las variables numéricas se

distribuían normalmente se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre los grupos se realizó a través del análisis de varianza y se aplicó la corrección de Bonferroni para las variables cuantitativas (numéricas) y el chi cuadrado para las variables categóricas. Se consideró como significancia estadística cuando la p era menor de 0,05. Se utilizó el programa SPSS versión 19 para el análisis de los datos.

RESULTADOS

La prevalencia de patrones geométricos anormales del ventrículo izquierdo en la población de hipertensos estudiados ($n=157$) alcanzó el 84,7%, siendo la hipertrofia del VI la más alta con un 47,8% (Tabla I).

Tabla I. Prevalencia del patrón de geometría ventricular izquierda en la población de hipertensos estudiada.

Patrón de Geometría Ventricular Izquierda	Prevalencia	
	n	%
Normal	24	15,3
Remodelado concéntrico	36	22,9
Hipertrofia concéntrica	75	47,8
Hipertrofia excéntrica	22	14,0

Datos en N (%)

No hubo diferencias significativas entre los diferentes patrones geométrico del VI en relación con la edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica e índice de masa corporal, aunque en valores absolutos el patrón geométrico normal muestra una edad, presión arterial sistólica e IMC menor en relación con los otros y el patrón de hipertrofia concéntrica es el que tiene mayor PA sistólica e IMC (Tabla II).

Cuando los pacientes se agruparon en los que tenían geometría normal y los que tenían geometría anormal y se determinó el promedio de presión arterial diastólica y sistólica en cada

grupo, se observa con relación a la presión arterial sistólica que el grupo de geometría anormal se asoció significativamente con un promedio de presión arterial sistólica más alto (Tabla III).

Al relacionar los grupos con geometría normal y geometría anormal con el control o no de la hipertensión arterial, se observa que el grupo que no controló la hipertensión se asoció significativamente con una mayor prevalencia de geometría ventricular anormal y que el grupo que controló la hipertensión se asoció con una mayor prevalencia de geometría del VI normal (Tabla IV).

Al revisar la prevalencia de geometría anormal en cada uno de los patrones y compararla entre los que controlaron y no controlaron la hipertensión arterial, se observa que en el grupo que no controló la hipertensión hubo mayor prevalencia de patrones anormales a expensas del patrón de hipertrofia concéntrica del VI en relación con el grupo controlado. Además la geometría normal fue más prevalente en los controlados que en los no controlados. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,013$) (Tabla V).

En relación a los antihipertensivos usados en los grupos que controlaron o no la hipertensión arterial especificados por patrón de geometría del VI, se observa en ambos grupos una tendencia al uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina seguidos de los calcioantagonistas, más acentuado en la hipertrofia concéntrica. También se observa una tendencia al uso de un número mayor de antihipertensivos en el grupo de pacientes con hipertensión arterial no controlada. Sin embargo estos valores no alcanzaron significancia estadística (tabla VI).

DISCUSIÓN

En la corte de hipertensos adultos tratados se encontró una alta prevalencia de patrones de geometría del VI anormal y un efecto beneficioso del control de la presión arterial sistémica sobre

Tabla II. Características de edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica e índice de masa corporal (IMC) en cada tipo de geometría ventricular izquierda.

Variables	Geometría		Ventricular	
	Normal n=24	Remodelado Concéntrico n=36	Hipertrofia Concéntrica n=75	Hipertrofia Excéntrica n=22
Edad (años)	54 ±10	58± 9	58 ±10	58 ±13
Género:				
Femenino	11	19	38	11
Masculino	13	17	37	11
Presión arterial				
Sistólica (mmHg)	132±15	139±18	143±19	141±24
Diastólica (mmHg)	84±10	82±12	82±14	81±14
IMC (kg/m²)	27,6 ±3	28,7±8	29,3 ±4	27,2 ±6

Datos categóricos en N y continuos en X±DE

la prevalencia de dichos patrones. Los hallazgos más significativos se resumen a continuación. Primero, una alta prevalencia de geometría ventricular izquierda alterada, siendo la hipertrofia concéntrica del VI el patrón con la mayor prevalencia. Segundo, aunque no hubo diferencias significativas, los patrones de geometría anormal se acompañaron de mayor edad, presión arterial sistólica más alta e índice de masa corporal mayor en comparación con la geometría normal del VI. Tercero, la hipertensión arterial no controlada se asoció con mayor prevalencia de geometría ventricular izquierda anormal, especialmente del patrón de hipertrofia concéntrica. Cuarto, la hipertensión arterial sistémica controlada se asoció con mayor prevalencia de geometría normal. Quinto, aunque no hubo diferencias en el tipo de antihipertensivo entre los grupos que controlaron o no la hipertensión, el grupo no controlado recibió mayor número de antihipertensivos. En el presente estudio la prevalencia de geometría anormal del ventrículo izquierdo en la población de hipertensos tratados fue alta (84%), siendo el patrón de hipertrofia concéntrica el más prevalente (47,8%), seguido del remodelado concéntrico (22,9%) y finalmente la hipertrofia excéntrica (14%). Esta prevalencia de geometría

anormal es similar a la encontrada en otros estudios^{8,17}, aunque Araóz y col¹⁸ reportaron una prevalencia tan solo del 57,39% de patrones anormales. La presencia de geometría anormal no se asoció con otros factores conocidos como la edad, sexo, índice de masa corporal y nivel de presión arterial. Sin embargo, excepto por el sexo, estos factores mostraron una tendencia a estar más elevados en el grupo de geometría anormal en comparación con la geometría normal. Este hallazgo es similar al encontrado en otros estudios^{8,11}, aunque en ellos, si se demostró asociación significativa. Al igual que en el presente trabajo, Libhaber y col¹⁷ no encontraron

Tabla III. Valor de presión arterial diastólica y sistólica de acuerdo a la geometría ventricular izquierda.

Presión arterial	Geometría ventricular izquierda	
	Normal n=24	Anormal n=133
Presión arterial diastólica	84±10	82±13
Presión arterial sistólica	132±15	142±19*

Datos en X±DE. *p<0.02

Tabla IV. Geometría ventricular izquierda y control de la hipertensión arterial sistémica.

Hipertensión arterial Sistémica	Geometría Ventricular Izquierda	
	Anormal n =133	Normal n=24
No controlada (≥140/90 mmHg)	82 (61,7%)*	7 (29,2%)
Controlada (<140/90 mmHg)	51 (38,3%)	17 (70,8 %)

Datos en N (%). *Chi2=8,74 P=0,003 OR:3,90(1,5-10,06)

asociación del patrón geométrico anormal con la edad, sexo o nivel de presión arterial, pero sí con el sobrepeso. Al evaluar el efecto del control de la hipertensión arterial en la prevalencia de los distintos patrones de geometría del VI, se encontró que en el grupo con hipertensión controlada la prevalencia de geometría anormal fue menor (38,3%) en comparación con los hipertensos que no controlaron la presión arterial (61,7%), diferencia que alcanzó significación estadística. Además, la geometría normal del VI fue más prevalente en los hipertensos controlados. Este efecto beneficioso del control de la presión arterial sobre la prevalencia de la geometría del VI también se encontró en el estudio LIFE⁸, donde se demostró que el descenso de la presión arterial con un tratamiento antihipertensivo intensivo redujo hasta en un 50% la prevalencia de geometría anormal, lo cual se acompañó también de una reducción de

eventos cardiovasculares. No se encontraron en el presente estudio diferencias significativas entre la clase y número de antihipertensivos usados en cada uno de los patrones geométricos de los hipertensos controlados o no, hubo una tendencia marcada al uso de los bloqueadores del receptor de angiotensina y los calcioantagonistas en ambos grupos. Por lo tanto, la prevalencia de los patrones geométricos en la hipertensión pareciera depender más del control de la presión arterial que del tipo de antihipertensivo usado, tal como lo evidenció el estudio LIFE⁸ y el de Libhaber y col¹⁷ quienes tampoco pudieron demostrar la asociación entre la clase de antihipertensivo y el patrón geométrico del VI. Es probable que en parte, esto se deba, a que la mayoría de los estudios clínicos sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión no toman en cuenta que la población de hipertensos es heterogénea desde el punto de vista anatomofuncional. Dávila y col¹ han propuesto que el tratamiento farmacológico debería ser guiado por la información anatomofuncional suministrada indirectamente por la ecocardiografía bidimensional y así poder valorar el verdadero impacto del tipo de antihipertensivo en la reversión de las alteraciones geométricas del ventrículo izquierdo.

Se concluye que la adaptación del corazón a la hipertensión arterial sistémica es heterogénea, por lo que responde con diversos patrones de geometría del VI. En este estudio se demostró

Tabla V. Prevalencia de cada patrón de geometría del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos controlados y no controlados.

Hipertensión arterial sistémica	Geometría del ventrículo izquierdo			
	Hipertrofia Concéntrica n %	Remodelado n %	Hipertrofia excéntrica n %	Normal n %
No Controlada	50 (66,7)*	19 (52,8)	13 (59,1)	7 (29,2)
Controlada	25 (33,3)	17 (47,2)	9 (40,9)	17 (70,8)

Datos en N (%). *Chi2= 10,72, P= 0.013

Tabla VI. Clase de antihipertensivo utilizado para el tratamiento de la hipertensión sistémica en los grupos controlados y no controlados de acuerdo a la geometría del ventrículo izquierdo.

Clase de antihipertensivo	Hipertensión arterial sistémica							
	Controlada Geometría del VI				No controlada Geometría del VI			
	Normal	Remodelado concéntrico	Hipertrofia concéntrica	Hipertrofia excéntrica	Normal	Remodelado concéntrico	Hipertrofia concéntrica	Hipertrofia excéntrica
Diurético	6	4	6	5	3	8	19	5
B-bloqueantes	4	1	7	2	1	3	13	5
IECA	4	0	7	4	1	2	7	1
BRA	10	11	14	5	4	15	26	10
Calcio antagonista	6	5	10	2	1	6	19	7

Datos en N. Abreviaturas: VI, ventrículo izquierdo; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BRA, bloqueadores de receptores de angiotensina.

que la hipertensión arterial se acompaña de una alta prevalencia de patrones anormales en la geometría ventricular izquierda y que estas alteraciones se asocian significativamente con un inadecuado control de la presión arterial.

En vista de la alta prevalencia de las alteraciones geométricas del VI y su importancia para estratificar el riesgo cardiovascular en los hipertensos, se deberían realizar estudios prospectivos que evalúen si el descenso de la presión arterial revierte las alteraciones geométricas en los hipertensos. Se debe evaluar si la terapia antihipertensiva guiada por la información ecocardiográfica sobre las características anatomofuncionales del VI, pudiera tener un impacto sobre la prevalencia de las alteraciones geométricas y en el riesgo cardiovascular de los hipertensos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dávila D, Donis J, Odreman R, González M, Landaeta A. Adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial. Fisiopatología e implicaciones terapéuticas. *Avances Cardiol* 2009;29:144-153.
- Ganau A, Devereux R, Roman My, de Simeone G, Pickering T, Saba P, Vargiu Paolo, Simongini I, Laragh J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
- Bella JN, Watchell K, Palmieri V, Liebson PR, Gerdtls E, Ylitalo A, Koren MJ, Pedersen OL, Rokkedal J, Dahlöf B, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics. The LIFE study. *J Hypertension* 2001;19:127-134.
- Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, Kuch B, Hense HW, Riegger GA. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998;135:58-66.
- Daniel L, Garisson R, Savage D, Kanne W, Castelli W. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
- Koren M, Devereux R, Casale P, Savage D, Laragh J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.

7. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, Ciucci A, Batistelli M, Bartocchini C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patient with normal left ventricle mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871-878.
8. Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlof B, Devereux R. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patient with left ventricular hypertrophy (The LIFE study). *Eur J Echocardiograph* 2008;9:809-815.
9. Sundstrom J, Amlov J, Stolare K, Lind L. Diabetes, lipids and metabolism. Blood pressure- independent relations of left geometry to the metabolic syndrome and insulin resistance a population base study. *Heart* 2008;94:874-878.
10. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaption to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiology* 1993;72:310-313.
11. Lieb W, Gona P, Larson M, Aragam J, Zile M, Cheng S, Benjamin E, Vasan R. The natural history of left ventricular geometry in the community. *J Am Coll Cardiol* 2014; 7:870-878.
12. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Mateson B, Oparid S, Wright J, Bocella E and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seven report of the Joint national committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
13. Pickering T, Hall J, Appel L, MD, Falkner B, Graves J, Hill m, RN, Jones D, Kurtz T, Sheps S, Roccella E. Recomendaciones para la determinación de la presión arterial en el ser humano y en animales de experimentación. *Hipertensión* 2005;45:142-161.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton ST, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiograph* 2005;18:1440-1463.
15. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th Edition. Philadelphia: Lea & Fibiger, 1994.
16. Barreto Ch, Flores E. Factores de riesgo cardiovascular y geometría ventricular izquierda en hipertensos. Centro cardiovascular regional, Ascardio. 2011
17. Libhaber E, Essop M, Libaheer C, Candy G. Prevalence of residual left ventricular structural changes after one year of antihypertensive treatment in patients of African descent: role of 24-hour pulse pressure. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:147-152.
18. Aráoz N, Arata A, Esquivel N, Bejarano M, Ramos M. Hipertrofia ventricular izquierda en una población sintomática. *Revista de Posgrado de la Cátedra de Medicina*. VI a 2010. 198,6-11.

ESPESOR DE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD, SOBREPESO, Y NORMOPESO.

Berlis González¹, Nolis Camacho-Camargo¹, Justo Santiago², Yudisay Molina², Rosanna Cichetti¹, Yubriangel Reyes³, Mariela Paoli³.

¹Servicio de Nutrición y Crecimiento. ²Sección de Cardiología Pediátrica del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. ³Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(3): 164-174

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación del espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE) con el estado nutricional (obesidad, sobrepeso y normopeso) en escolares y adolescentes.

Métodos: Estudio observacional, analítico y transversal. Participaron 53 escolares y adolescentes de 6 a 18 años, distribuidos de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) en normopeso, sobrepeso y obesidad. Se tomaron medidas antropométricas y de tensión arterial (TA). Se midió el espesor del TAE por ecocardiografía bidimensional.

Resultados: Hubo 21 (39,6%) participantes con normopeso, 13 (24,5%) con sobrepeso y 19 (35,9%) con obesidad. El espesor del TAE fue significativamente mayor en el grupo de obesos ($3,24 \pm 0,46$ mm) en comparación con sobrepeso ($2,79 \pm 0,37$ mm; $p < 0,003$) y normopeso ($2,20 \pm 0,34$ mm; $p < 0,0001$), y en el grupo de sobrepeso al compararlo con normopeso ($p = 0,0001$). El espesor del TAE no fue diferente según edad y sexo. Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa del espesor del TAE con el IMC ($r = 0,766$; $p = 0,0001$), la circunferencia de cintura ($r = 0,684$; $p = 0,0001$) y la TA sistólica ($r = 0,376$; $p = 0,005$). El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el IMC ($p = 0,0001$) fue la variable que más influyó sobre el espesor del TAE.

Conclusión: El espesor del TAE aumenta con la adiposidad desde la edad escolar y la adolescencia, y podría ser una herramienta para evaluar riesgo cardiovascular.

Palabras clave: espesor del tejido adiposo epicárdico, estado nutricional, obesidad, tensión arterial.

EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY, OVERWEIGHT, AND NORMAL WEIGHT.

ABSTRACT

Objective: To determine the ratio of the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) with nutritional status (obesity, overweight and normal weight) in children and adolescents.

Methods: Observational, analytical and cross-sectional study. Fifty-three children and adolescents from 6 to 18 years old were included, distributed according to body mass index (BMI) in obese, overweight and normal weight. Anthropometric measures and blood pressure (BP) were taken. TAE thickness was measured by two-dimensional echocardiography.

Artículo recibido en: Marzo 2015 Aceptado para publicación en: Mayo 2015
Dirigir correspondencia a: Berlis González. Email: bmilenis@hotmail.com

Results: Twenty-one participants (39.6%) had normal weight, 13 (24.5%) overweight and 19 (35.9%) obesity. The thickness of EAT was significantly higher in the obese group (3.24 ± 0.46 mm) compared to overweight (2.79 ± 0.37 mm, $p < 0.003$) and normal weight (2.20 ± 0.34 mm; $p < 0.0001$), and in the overweight group as compared with normal weight ($p = 0.0001$). TAE thickness was no different by age and gender. A positive statistically significant correlation of thickness of EAT with BMI ($r = 0.766$; $p = 0.0001$), waist circumference ($r = 0.684$; $p = 0.0001$) and systolic BP ($r = 0.376$; $p = 0.005$) was observed. The multiple linear regression analysis showed that BMI ($p = 0.0001$) was the variable that most influenced the thickness of EAT.

Conclusion: The thickness of EAT increases with adiposity from school age and adolescence and could be a tool to assess cardiovascular risk.

Key words: epicardial adipose tissue, nutritional status, obesity, blood pressure.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la obesidad infantil se ha triplicado desde los años 70 y se considera uno de los retos más graves de salud pública del siglo 21. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad infantil aumentó de 4,2% en 1990 a 6,7% en el 2010. Esta tendencia se espera que alcance el 9,1% en el 2020, para un incremento relativo de 36% a partir del 2010¹. En Venezuela, un reporte nacional del año 2010, informa que la obesidad en niños y adolescentes es del 9%².

La evidencia sugiere que el tejido adiposo visceral tiene un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares³. Desde mediados del siglo XX se reconoce una relación entre la distribución de la grasa corporal y la aterosclerosis, cobrando interés la grasa visceral intraabdominal^{4,5}. Recientemente se han estudiado depósitos regionales de grasa visceral extrabdominal, entre ellos, el tejido adiposo epicárdico (TAE), que se encuentra en el corazón, en los surcos auriculo-ventricular e interventricular extendiéndose sobre la pared libre del ventrículo derecho hasta el ápice del ventrículo izquierdo y a lo largo de las ramas principales de las arterias coronarias epicárdicas⁶⁻⁹.

El TAE evoluciona del tejido adiposo pardo durante la embriogénesis^{6,10}, al igual que la grasa intraabdominal^{8,11}, y representa el verdadero depósito de grasa visceral del corazón^{10,12,13}. Constituye el 20% de la masa ventricular total^{11,14,15}, puede representar hasta el 50% del peso cardíaco^{13,16} y cubre el 80% de la superficie

del corazón¹⁷. Se ha observado que el espesor del TAE aumenta con la obesidad, y se ha encontrado relacionado con la grasa visceral^{3,8,15}, la grasa intraabdominal^{11,13}, el espesor de la capa intima media carotídea, considerada ésta última un marcador de aterosclerosis subclínica, y con otros marcadores bioquímicos y cardíacos^{18,19}, lo cual sugiere que el espesor del TAE pudiera ser considerado como un nuevo indicador de riesgo cardiometabólico¹⁹. La mayoría de los estudios han sido realizados en adultos.

El TAE es capaz de secretar una serie de adipocitoquinas que pudieran afectar de forma significativa la morfofisiología cardíaca¹⁴. En condiciones fisiológicas, el adipocito epicárdico secreta adiponectina y adrenomedulina, las cuales poseen efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos sobre la vasculatura coronaria, mientras que en condiciones patológicas como la diabetes y la obesidad^{6,9}, el adipocito epicárdico secreta predominantemente factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleuquinas 1 y 6 (Il-1, Il-6), visfatina, angiotensinógeno, resistina, leptina y proteína quimiotáctica de monocitos-1, las cuales tienen efectos pro-inflamatorios, pro-aterogénicos^{20,21}, y por tanto ejercen un efecto desfavorable sobre la vasculatura vecina^{6,9,10}.

Además, en estos estados patológicos se produce un deterioro del buffer adipocitario, lo cual determina una menor captación de ácidos grasos libres por parte del adipocito, y por tanto mayor cardio-lipotoxicidad⁶. A pesar de estos conocimientos, no están claros los factores que determinan el equilibrio entre los efectos protectores

y los dañinos de la grasa epicárdica⁶. Se ha postulado que un mecanismo masa dependiente expresado en espesor de grasa epicárdica podría ser el que determina el predominio de alguno de estos efectos^{6,9,13,17}.

La circunferencia de cintura (CC) es ampliamente aceptada como un buen indicador de masa grasa intraabdominal, sin embargo, no es suficiente para distinguir tejido adiposo visceral de tejido adiposo subcutáneo, especialmente en los individuos más obesos^{3,8,14,20}, además tiene menor sensibilidad y especificidad que las técnicas de imagen para grasa visceral (tomografía computarizada-TC y resonancia magnética-RM), que son sin duda más precisas y fiables que las mediciones antropométricas^{12,14,22}. Según varios autores, el espesor del TAE medido por ecocardiografía refleja mejor la acumulación intraabdominal de la grasa visceral medida por RM que la CC^{11,13,20}, por lo que ha sido sugerido como un método fácil para la evaluación del tejido adiposo visceral y su relación con el riesgo cardiovascular en adultos^{3,6,7,14,23}.

Recientemente ha aumentado el estudio del espesor del TAE medido ecocardiográficamente en niños y adolescentes; diferentes autores han demostrado que el espesor del TAE es significativamente mayor en los obesos desde la edad infantil y la adolescencia, en comparación con aquellos con IMC normal^{7,8,24,25}. En población latina, Cabrera-Rego y col²⁶ reportaron valores significativamente mayores del espesor del TAE en niños y adolescentes obesos en comparación con controles, así como una correlación positiva y significativa con el grosor íntima-media carotídeo, la rigidez arterial y variables de la geometría cardíaca.

Por lo anterior, se plantea como objetivo de este estudio, determinar la relación del espesor del Tejido Adiposo Epicárdico (TAE) con el estado nutricional (obesidad, sobrepeso y normopeso) en escolares y adolescentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal. Los participantes fueron seleccionados de las consultas de Endocrinología, de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y de la población general de la ciudad de Mérida, Venezuela. Se incluyeron en forma consecutiva niños y adolescentes entre 6 y 18 años de edad con sobrepeso y obesidad, y posteriormente se seleccionaron sujetos en normopeso, pareados por edad y sexo a los anteriores, con el fin de obtener grupos comparables según el estado nutricional. No se incluyeron escolares y adolescentes que cursaran con patologías como diabetes mellitus, trastornos tiroideos, Cushing, síndromes genéticos asociados a obesidad, patología cardíaca, o que reciban fármacos como los glucocorticoides o terapia con hormona de crecimiento, que modifiquen la composición corporal o afecten las variables a evaluar. En concordancia con los lineamientos éticos planteados por la Declaración de Helsinki, se incluyeron los niños y adolescentes cuyo representante aceptó su participación y firmó el consentimiento informado.

Procedimiento

Se recogió información acerca de los datos demográficos y se registraron las medidas antropométricas y clínicas. Las técnicas e instrumentos de medición empleados fueron los recomendados por el programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas²⁷. El peso se determinó en una balanza estándar bien calibrada, con el niño en posición firme, relajado, con los brazos a ambos lados del cuerpo y la vista al frente. La talla se calculó por el promedio de tres tomas en estadiómetro portátil de Harpenden; los niños se colocaron de pie en posición firme, con la cabeza, la espalda, los glúteos y los gemelos pegados a la barra vertical del instrumento, la cabeza colocada en plano de Frankfort y se puso en contacto con la barra móvil del equipo de

medición, se aplicó una ligera tracción hacia arriba colocando los dedos en mastoides y submaxilar y se hizo la lectura con el sujeto en inspiración. Con estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC: Peso-kg / Talla²-m) para definir estado nutricional, utilizando los patrones de referencia nacional de Fundacredesa²⁸; se consideró normopeso un IMC entre los percentiles (pc) 10 y 90, sobrepeso mayor al pc 90 hasta el pc 97 y obesidad mayor al pc 97. La circunferencia de cintura (CC) se midió con los sujetos de pie, a nivel de la línea media entre el borde inferior de la última costilla y las crestas ilíacas, al final de una espiración normal y se expresó en centímetros.

La tensión arterial (TA) se determinó con un esfigmomanómetro de mercurio, en el brazo derecho extendido y con el sujeto sentado, prestando atención en mantener el cero del esfigmomanómetro a la altura de la aurícula derecha, con un manguito apropiado que cubrió completamente o por lo menos la mitad de la circunferencia del brazo sin sobrepasarlo y además ocupó los 2/3 de la longitud del brazo. Se tomó como presión arterial sistólica la lectura correspondiente a los primeros ruidos de Korotkoff y la diastólica correspondiente a la desaparición de estos mismos ruidos. Se catalogó como hipertensión arterial (HTA) cuando se encontró sobre el percentil 97, como TA normal-alta cuando se encontró entre el percentil 90 y 97 y como TA normal cuando se encontró entre pc 10 y 90 para su edad y sexo, según referencia nacional de Fundacredesa²⁸.

Variables Ecocardiográficas

A cada niño se le realizó un ecocardiograma transtorácico bidimensional (2D), utilizando para ello el equipo Aloka prosound α 7 premier, por técnica estándar con los pacientes en decúbito lateral izquierdo. Para la medición del espesor del TAE se utilizó la técnica validada por Iacobelis y col³. Los ecocardiogramas fueron realizados e interpretados por un Cardiólogo Pediatra altamente capacitado, a fin de garantizar la validez de las mediciones. El TAE se identificó como el espacio ecolúcido entre la pared externa

del miocardio y la capa visceral del pericardio; este espesor es medido perpendicularmente sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole en tres ciclos cardíacos usando una vista en eje paraesternal largo o paraesternal corto.

Análisis estadístico:

Las variables continuas son presentadas en media \pm desviación estándar y las variables categóricas en número y porcentaje. Se utilizó la prueba chi cuadrado para establecer asociaciones entre variables categóricas. Para determinar la diferencia entre los promedios de las variables continuas, se aplicó la prueba T de Student para variables independientes o el análisis de varianza (Anova) con post hoc de la mínima diferencia significativa (DMS), según los datos. Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables, y además un análisis de regresión lineal simple y múltiple, tomando al espesor del TAE como variable dependiente, con el fin de determinar cuál variable tiene más peso sobre ella. Se utilizó el programa SPSS versión 19.0 para Windows y se consideró estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características generales de los 53 participantes según el estado nutricional. La edad promedio fue de $12,68 \pm 3,32$, rango de 6,91 a 18,41 años, 28 (52,8%) eran de 12 años de edad o menores y 25 (47,2%) mayores de 12 años; el 45,3% fueron de sexo femenino y 54,7% de masculino. Según el estado nutricional, 21 (39,6%) eran normales, 13 (24,5%) estaban en sobrepeso y 19 (35,9%) en obesidad. No hubo diferencias por edad y sexo entre los grupos. El peso, el IMC y la CC estuvieron significativamente más altos en el grupo de obesidad y sobrepeso, en comparación con aquellos en estado nutricional normal y en el grupo de obesos en comparación con el grupo de sobrepeso. La tensión arterial sistólica (TAS) fue significativamente mayor en los obesos en comparación con el grupo de estado nutricional normal ($p < 0,01$). El 77,4% ($n=41$) tenía TA normal, 7,5% ($n=4$) TA

Tabla I. Características clínicas y antropométricas de los participantes según el estado nutricional.

Variable	Total n=53	Normales n=21	Sobrepeso n=13	Obesidad n=19
Edad (años)	12,68 ± 3,32	13,02 ± 3,60	12,82 ± 2,71	12,20 ± 3,49
≤ 12 años	28 (52,8)	9 (42,9)	8 (61,5)	11 (57,9)
> 12 años	25 (47,2)	12 (57,1)	5 (38,5)	8 (42,1)
Femenino	24 (45,3)	12 (57,1)	4 (30,8)	8 (42,1)
Masculino	29 (54,7)	9 (42,9)	9 (69,2)	11 (57,9)
Peso (Kg)	52,55 ± 18,73	40,75 ± 13,89	55,23 ± 13,13*	63,76 ± 19,59**
Talla (cm)	148,85 ± 14,52	146,68 ± 16,25	151,72 ± 12,50	149,29 ± 14,14
IMC (kg/m ²)	23,64 ± 6,05	18,75 ± 2,97	23,73 ± 1,97**	28,99 ± 5,96**††
Circ. Cintura (cm)	77,34 ± 14,28	66,57 ± 9,16	77,05 ± 8,49**	89,45 ± 12,57**††
TAS (mm Hg)	108,86 ± 9,95	104,71 ± 7,20	109,23 ± 7,76	113,21 ± 12,18*
TAD (mm Hg)	65,71 ± 6,51	65,43 ± 6,18	65,31 ± 5,99	66,32 ± 7,44
TA Normal	41 (77,4)	19 (90,5)	11 (84,6)	11 (57,9)*
TA Normal-Alta	4 (7,5)	2 (9,5)	0 (0,0)	2 (10,5)
Hipertensos	8 (15,1)	0 (0,0)	2 (15,4)	6 (31,6)

Datos en X±DE y N (%). TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica.

* p<0,01 ** p<0,001 vs Normopeso; † p<0,02 †† p<0,001 vs Sobrepeso

normal-alta (mayor al pc 90) y 15,1% (n=8) era hipertenso; se observó un porcentaje significativamente mayor de TA Normal-Alta y de HTA en el grupo con obesidad (p=0,05).

El espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE) se incrementa en la medida que aumenta la adiposidad; en el grupo de obesos el espesor del TAE fue de 3,24±0,46 mm, mayor al del grupo con sobrepeso que fue de 2,79±0,37 mm y del grupo con IMC normal que fue de 2,20±0,34 mm (p<0,0001). También fue significativamente mayor el espesor del TAE en el grupo de sobrepeso al comparar con los normales (p<0,0001) (Fig. 1).

En este grupo de escolares y adolescentes, el espesor del TAE no mostró diferencias significativas por sexo ni por grupos de edad. El espesor del TAE en el sexo femenino fue de 2,77±0,61 mm y en el masculino de 2,68±0,59 mm, sin diferencias significativas. El espesor del TAE en el grupo menor o igual a 12 años fue de 2,71±0,55 mm y en el grupo mayor de 12 años fue de 2,73±0,65 mm, sin diferencias significativas. Además, no se

encontró correlación significativa entre la edad y el grosor del TAE.

En la Fig. 2 se observa que el espesor del TAE se incrementa en los grupos con mayores valores de TA; en el grupo de hipertensos fue de 3,18±0,48 mm, en el de TA Normal-Alta fue de 2,83±0,79 mm y en el de normotensos de 2,61±0,57 mm. Fueron significativamente mayores los valores del grupo de hipertensos en comparación con los de TA normal (p=0,01).

En el análisis de correlación de Pearson se demostró que el espesor del TAE presenta una correlación positiva estadísticamente significativa con el IMC (r=0,766; p=0,0001), la CC (r=0,684; p=0,0001) (Fig. 3) y la TAS (r=0,376; p=0,005). La correlación con la TAD no fue significativa (r=0,104; p=0,456) (Fig. 4). Además se observó una correlación positiva y significativa del IMC y la CC con la TAS (r=0,479; p=0,0001 y r=0,499; p=0,0001 respectivamente).

Se realizó un análisis de regresión lineal para

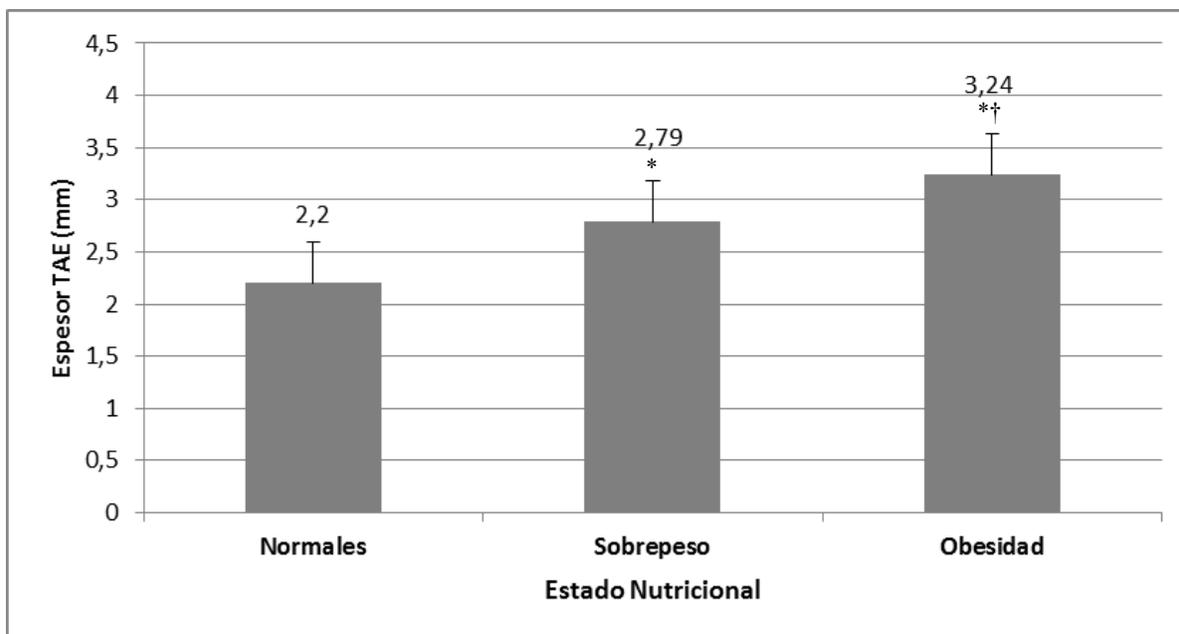


Figura 1. Espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE) según el estado nutricional. $X \pm DE$ del espesor del TAE en Normopeso: $2,20 \pm 0,34$ mm; Sobrepeso: $2,79 \pm 0,37$ mm; Obesidad: $3,24 \pm 0,46$ mm. * $p < 0,0001$ vs normopeso; *† $p < 0,003$ en obesidad vs sobrepeso.

determinar las variables que más influyen sobre el espesor del TAE como variable dependiente en la muestra estudiada. En el análisis de regresión lineal simple, se encontró que la TAS ($p=0,006$), la cintura y el IMC ($p=0,0001$ para ambas) fueron significativas, pero en el análisis de regresión lineal múltiple se observó que las variables TAS y cintura perdieron su significancia estadística, mientras que el IMC, siguió manteniendo su significancia ($p=0,0001$), quedando ésta como la variable que más influye sobre el espesor del TAE, con un R cuadrado de 0,588 (Tabla II).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se comprobó que desde temprana edad, el espesor del TAE aumenta con la adiposidad, ya que fue significativamente mayor en el grupo de obesos, seguido por aquellos con sobrepeso y el menor valor se presentó en los que tenían un IMC normal. También se comprobó una correlación positiva y significativa con la TAS y se determinó que el IMC fue el mejor predictor del espesor del TAE. Los resultados obtenidos en este grupo de niños y adolescentes de 6 a 18 años del Estado Mérida, Venezuela, son similares a los del estudio realizado por Ozdemir y col⁷ y a los resultados de

Alp y col²⁹, en Konya, Turquía, en el que evaluaron a 500 obesos de 6 a 17 años y 150 controles, observando que los obesos tenían un grosor de TAE significativamente mayor en comparación con los controles. Shin²⁴, en adolescentes de Suwon, Korea, y Cabrera y col²⁶ en niños y adolescentes cubanos, también encontraron que el espesor del TAE medido por ecocardiografía fue mayor en los obesos en comparación con el grupo control.

A diferencia de los estudios de referencia revisados en adultos y los pocos encontrados en niños y adolescentes, en los que solo se establece comparación entre grupos de obesos y normopeso, es importante resaltar que en nuestro estudio al clasificar a los participantes en normopeso, sobrepeso y obesos, se logró evidenciar que a medida que aumenta el grado de adiposidad es mayor el espesor del TAE, hecho reconocido por otros autores que plantean a la obesidad como el factor predisponente más común para la acumulación de exceso de grasa epicárdica^{12,13}.

Cabe destacar que los valores de TAE obtenidos en nuestra población de niños y adolescentes del estado Mérida (normales: $2,20 \pm 0,34$; sobrepeso: $2,79 \pm 0,37$; obesidad $3,24 \pm 0,46$ mm), son

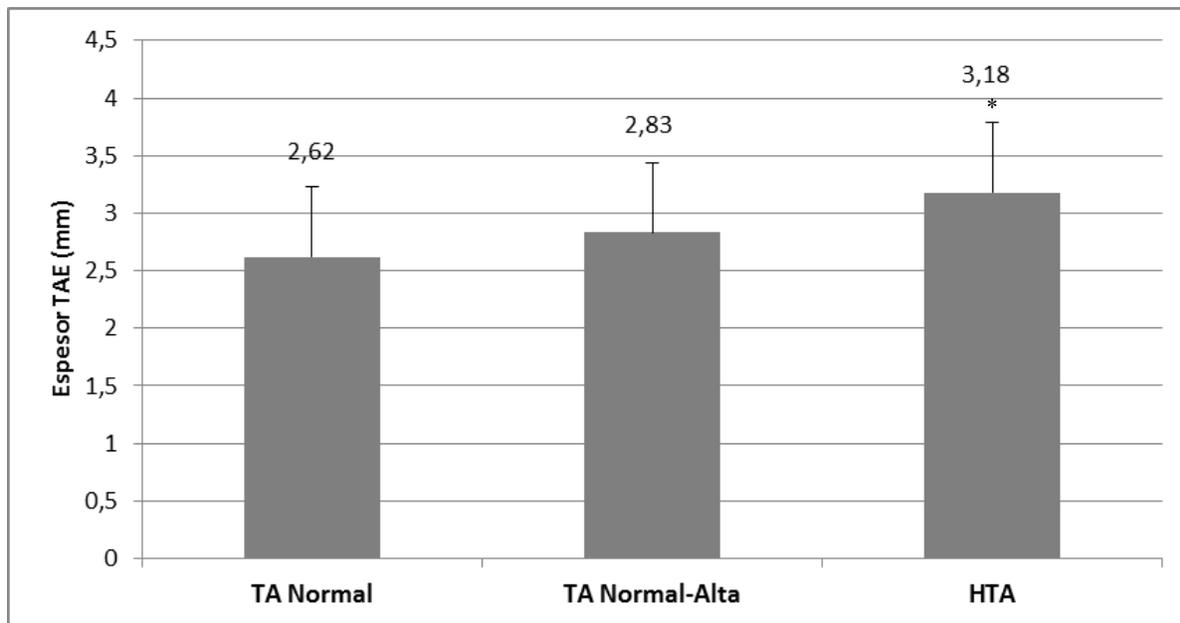


Figura 2. Espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE) según la tensión arterial (TA). X±DE del esesor del TAE: TA Normal: 2,61±0,57 mm; TA Normal-Alta: 2,83±0,79mm; HTA: 3,18±0,48 mm. * p=0,014 vs TA normal.

menores a los referidos en otros estudios realizados en niños de Turquía⁷ (normopesos: 3,93±0,68 y obesos: 6,99±1,45 mm) y mayores a los obtenidos en adolescentes de Korea⁸ (1,5±0,3 vs 1,1±0,1 mm en masculinos y 1,5±0,3 vs 1,2±0,2 mm en femeninos), y en niños y adolescentes de Cuba²⁶ (normales: 1,36±0,7 y obesos: 2,76±1,2 mm). Se han señalado algunas diferencias étnicas en relación con la cantidad de grasa epicárdica en el adulto, la cual parece tener menor espesor en pacientes hispanos³⁰; así, los valores del espesor del TAE en adultos difieren en las diferentes poblaciones con un rango muy amplio, de 1 a 2 cm¹³. Incluso en estudios realizados en Venezuela que comparan adultos con síndrome metabólico (SM) y controles se observan diferencias; los valores de grosor del TAE reportados en pacientes de Ciudad Bolívar (8,45±3,14 con SM vs 5,43±0,96 sin SM) fueron mayores que los encontrados en Mérida (5,69±1,12 con SM vs 3,52±0,80 sin SM)³¹. Se plantea que las diferencias socioculturales, climáticas y los hábitos de alimentación propios de cada región influyen en el espesor del TAE³². Esto sugiere la necesidad de contar con valores de referencia propios en nuestra población de niños y adolescentes merideños.

Los parámetros antropométricos de riesgo cardiometabólico y el espesor del TAE medido

por ecocardiografía se relacionan de forma significativa³¹. El espesor del TAE mostró una correlación positiva estadísticamente significativa con el IMC y la CC, similar a lo reportado por Shin en adolescentes²⁴, Ozdemir y col en niños⁷, y al igual que Lima y col³² y Iacobellis y col³⁴ en sujetos adultos, lo cual parece confirmar que la obesidad es un factor predisponente para el aumento de la grasa epicárdica. Ante tales evidencias, la medición del espesor del TAE podría ser un marcador confiable de riesgo de

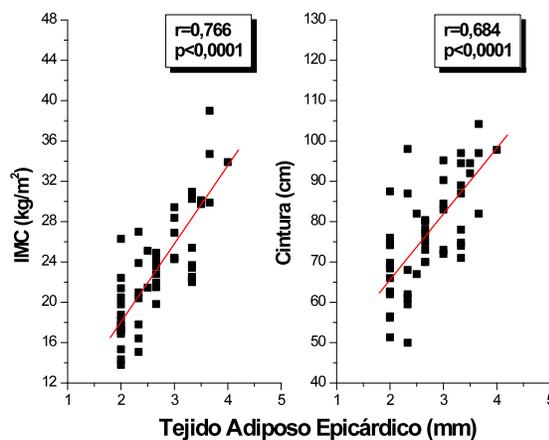


Figura 3. Correlaciones del espesor del tejido adiposo epicárdico con el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura en los niños y adolescentes estudiados.

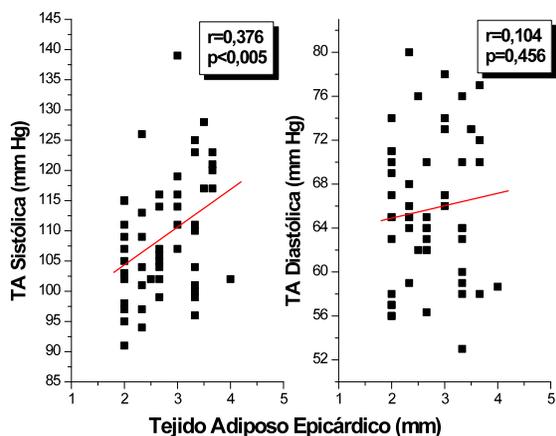


Figura 4. Correlaciones del espesor del tejido adiposo epicárdico con la tensión arterial sistólica y diastólica en los niños y adolescentes estudiados.

enfermedades metabólicas y cardiovasculares no solo en adultos sino también en niños y adolescentes⁸. Algunos estudios han demostrado en niños y adolescentes obesos una relación significativa del espesor del TAE con indicadores de aterosclerosis subclínica de la carótida y otros factores de riesgo cardiometabólico como resistencia a la insulina, hiperuricemia e hígado graso no alcohólico^{26,30,35}.

Por otro lado, no se hallaron diferencias significativas en cuanto al género, igual a lo referido por Iacobellis y col³, y diferente a lo encontrado por Kim y col⁸ en adolescentes obesos donde el espesor del TAE fue mayor en el sexo femenino, y a Cabrera y col³³ cuyos valores medios de grasa epicárdica fueron también mayores en mujeres. Se ha demostrado

recientemente una menor expresión génica de leptina y adiponectina en grasa epicárdica de varones que en la de mujeres, lo que podría relacionarse con las diferencias en riesgo cardiovascular existentes entre uno y otro sexo¹¹.

En cuanto a la edad, nuestros resultados no demostraron diferencias significativas en el valor del espesor del TAE entre los niños y adolescentes menores o iguales a 12 años en comparación a los mayores de 12 años, ni tampoco se encontró correlación entre la edad y el grosor del TAE en esta muestra de participantes. Las referencias de valores en adultos son mucho mayores a la de los escolares y adolescentes², por lo que es posible que la influencia de la edad aparezca más tardíamente, apoyando lo referido por Shin²⁴ de que el espesor de la grasa epicárdica se incrementa con la edad.

Al realizar el análisis de regresión lineal múltiple para determinar las variables que más influyen sobre el espesor del TAE como variable dependiente en la muestra estudiada, se encontró que se mantuvo la significancia positiva para IMC y se pierde la correlación con CC, a diferencia de los resultados de Iacobellis y col, en adultos, que mostraron que la CC fue una de las variables independientes con más fuerte correlación con el espesor TAE³⁴. Al respecto, se ha reportado que en niños y adolescentes, tanto obesos como normales, las medidas tradicionales de adiposidad visceral, tales como CC y relación cintura/cadera no son mejores que el IMC o el Z-Score del IMC

Tabla II. Análisis de regresión lineal simple y múltiple de las variables relacionadas con el espesor del tejido adiposo epicárdico como variable dependiente.

Variab Independientes	Simple Valor p	Múltiple Valor p	
TAS (mm Hg)	0,006	0,968	
Circ. Cintura (cm)	0,0001	0,742	
IMC (kg/m ²)	0,0001	0,0001	R² = 0,588
			Coef. B= 0,070
			IC: 0,033 a 0,108

TAS: tensión arterial sistólica. IMC: índice de masa corporal.

como marcadores de comorbilidades metabólicas³⁶, probablemente debido a que en esas edades, el IMC y la CC están muy altamente correlacionados y presentan una asociación similar con el tejido adiposo intra-abdominal³⁷.

Al evaluar la tensión arterial y su relación con el espesor del TAE se observó un espesor del TAE mayor en el grupo con hipertensión al comparar con el de normotensión y también una correlación positiva estadísticamente significativa del grosor del TAE con la TAS. En el análisis de regresión lineal múltiple con el espesor del TAE como variable dependiente, se pierde la significancia de la TAS, y como ya se había mencionado, queda el IMC como la variable que más influye sobre el espesor de la grasa epicárdica, por lo que se concluye en que la relación entre la TAS y el espesor del TAE es dependiente del IMC, a diferencia de lo demostrado en adultos, donde ambos, la CC y el espesor del TAE tienen influencia independiente sobre la TAS³². Es posible que el espesor del TAE pueda contribuir a la elevación de la tensión arterial observada en la obesidad, ya que se ha descrito que este adipocito epicárdico produce angiotensinógeno, que es convertido a angiotensina I y luego a angiotensina II, un potente vasoconstrictor y promotor de retención hidrosalina³⁸.

Con base en nuestros resultados, se concluye que el espesor del TAE aumenta con la adiposidad desde la edad escolar y la adolescencia y podría ser una herramienta útil para evaluar riesgo cardiovascular. El IMC fue la variable con más influencia sobre el espesor del TAE. Se encontró que la relación del espesor del TAE con la TAS es dependiente del IMC. Es preciso ampliar la muestra de niños y adolescentes estudiados para establecer valores propios en nuestra localidad, conociendo las variaciones en las mediciones asociadas a diferencias étnicas y ambientales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento recibido por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y del Arte de la Universidad de Los Andes (CDCHTA-ULA) bajo el proyecto M-1013-11-07-AA y ADG M-10, así como del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación con el proyecto N° 2012000970.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1257-1264.
2. Instituto Nacional de Nutrición. Sobrepeso y obesidad en Venezuela (Prevalencia y factores condicionantes). Colección Lecciones Institucionales. Primera Edición. Caracas, Venezuela. 2008-2010. Consultado en Enero 2015. Disponible en: <http://www.inn.gov.ve/pdf/libros/sobrepeso.pdf>
3. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo M, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304-310.
4. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:887-892.
5. Singh N, Singh H, Khanijoun H, Iacobellis G. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue - a marker of visceral adiposity. *Mcgill J Med* 2007;10:26-30.
6. Lima-Martínez M, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens Riesgo Vasc* 2011;28:63-68.
7. Ozdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr Cardiol* 2010;31:853-860.
8. Kim S, Kim H, Jung J, Kim N, Noh Ch, Hong Y. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ J* 2012;42:471-478.
9. Lima-Martínez M, Balladares N, Torres C, Guerra E, Contreras M. Medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica. *Imagen Diagn* 2011;2:23-26.

10. Lima-Martínez MM, Balladares N, Mederico M, Nuccio J. Tejido adiposo epicárdico: ¿Un nuevo blanco terapéutico en obesidad?. *Síndrom Cardiometabol* 2011;1:45-48.
11. Cabrera J; Busto A, Gandarilla J, González I, Mustelier J, Armas N. Grasa epicárdica e insulinoresistencia. Nuestros primeros resultados. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2010;29: 229-236.
12. Torres C, Lima-Martínez M, Rosa F, Guerra E, Paoli M, Iacobellis G, Rodney M, Romero-Vecchione E, Luisa Saadtjian M, Zagala M, Rodney H. Epicardial adipose tissue and its association to plasma adrenomedullin levels in patients with metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr* 2011;58:401-408.
13. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-1319.
14. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2007;13:2180-2184.
15. González-Juanatey J, Lago F, Eiras S, Tejeiras E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. *Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. Rev Esp Cardiol* 2009;62:9-16.
16. Shirani J, Berezowski K, Roberts W. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 1995;76:414-418.
17. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8:253-261.
18. Boyraz M, Pirgon O, Akiol B, Dundar B, Cekmez F, Eren N. Importance of epicardial adipose tissue thickness measurement in obese adolescents, its relationship with carotid intima-media thickness, and echocardiographic findings. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3309-3317.
19. Akyol B, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:156-163.
20. Iacobellis G, Corradi D, Sharma A. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-543.
21. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
22. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O Jr, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, Ferreira SR. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hipertension* 2001;38:713-717.
23. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
24. Shin JH. Is the measurement of epicardial fat in obese adolescents valuable? *Korean Circ J*. 2012;42:447-448.
25. Mazur A, Ostanski M, Telega G, Malecka-Tendera E. Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis* 2010; 211:596-600.
26. Cabrera-Rego JO, Iacobellis G, Castillo-Herrera JA, Valiente-Mustelier J, Gandarilla-Sarmientos JC, Marín-Juliá SM, Navarrete-Cabrera J. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2014;35:450-456.
27. Weiner J, Lourie J. *Human Biology. A guide to field method. International Biological Programme. Handbook No. 9. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1969: pp:3-16.*
28. López M, Landaeta M. *Manual de crecimiento y desarrollo. Fundacredesa. Caracas, Venezuela 1991.*
29. Alp H, Eklioğlu BS, Atabek ME, Karaarslan S, Baysal T, Altın H, Karataş Z, Sap F. Evaluation of epicardial adipose tissue, carotid intima-media thickness and ventricular functions in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:827-835.
30. Cabrera J, Sarmientos G, Busto A, Valiente J. Grasa epicárdica y su asociación con el HOMA-IR y el grosor íntima-media carotídeo. *Rev. Argent Cardiol* 2012;80:223-230.
31. Lima-Martínez M, Paoli M, Donis J, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Puntos de corte de espesor de tejido adiposo epicárdico para predecir síndrome metabólico en población venezolana. *Endocrinol Nutr* 2013;60:570-576.

32. Lima-Martínez M, López-Méndez G, Odreman R, Donis J, Paoli M. Epicardial adipose tissue thickness and its association with adiponectin in metabolic syndrome patients from Mérida, Venezuela. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:352-361
33. Cabrera J, Gandarilla J, Valiente J, Olivares E, Mendoza V, Armas N. Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico. *Clin Invest Arterioscl* 2011;23:245-52.
34. Iacobellis G, Ribaud MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-5168.
35. Schusterova I, Leenen F, Jurko A, Sabol F, Takacova J. Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Obes* 2014;9:63-70.
36. Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergeev E, Tuschy S, L'Allemand-Jander D, Kiess W, Holl RW. Adiposity Patients Registry Initiative and German Competence Net Obesity: Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3384-3393.

CASO CLÍNICO

RESISTENCIA A LA PARATHORMONA COMO CAUSA INFRECUENTE DE HIPOCALCEMIA DE INICIO TARDÍO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. REPORTE DE UN CASO.

Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Mariela Paoli.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 175-179

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso de niño con resistencia a la parathormona (PTH) como causa infrecuente de hipocalcemia. **Caso Clínico:** Preescolar masculino de 5 años de edad, cuya madre refiere inicio de sintomatología desde los tres años, caracterizada por calambres musculares en miembros superiores e inferiores frecuentes que ceden espontáneamente. Desde hace dos días refiere aumento de intensidad de síntomas, acompañados de flexión bilateral de los cuatro miembros, con dificultad para la marcha, por lo que se ingresa. Tuvo diagnóstico de hipotiroidismo subclínico a los 3 años, recibe Levotiroxina 25 µg diariamente. No antecedentes de fracturas. Examen físico: fenotipo normal, peso: 25 kg (pc>97) talla: 112 cm (pc 50-75) IMC: 20 kg/m² (pc>97): FC: 90 lpm, FR: 20 rpm. Buenas condiciones generales. Como dato positivo presenta miembros con contracción carpo-pedal y flexión de miembros inferiores, Chvostek y Trousseau +, neurológico consiente, hipertónico. Paraclínicos: calcio: 7 mg/dL, fósforo 7,2 mmol/L, PTH: 1085 pg/mL (VN: 10-67 pg/mL), albumina: 4,5 g/dL, creatinina: 0,37 mg/dL, fosfatasa alcalina: 370 mg/dL, T4L: 1,4 ng/dL, TSH: 1,22 mU/L. Se realiza el diagnóstico de Pseudohipoparatiroidismo. Se inicia tratamiento con gluconato de calcio endovenoso hasta corrección de síntomas, luego calcio y calcitriol oral con mejoría. A los 14 años de edad (nueve años posterior al diagnóstico) es revalorado: fenotipo, peso y talla normales, Chvostek y Trousseau negativos, masa ósea conservada y ultrasonido de tiroides y paratiroides sin alteraciones.

Conclusión: La resistencia a la PTH representa una causa infrecuente de hipocalcemia en la edad pediátrica. El diagnóstico es clínico y paraclínico, manifestado por hipocalcemia e hiperfosfatemia con PTH elevada; el tratamiento consiste en la administración de calcio y vitamina D, para mantener los niveles de calcio y fósforo sérico en la normalidad y disminuir los niveles de PTH sérico.

Palabras claves: Resistencia a la Parathormona, Pseudohipoparatiroidismo, Hipocalcemia.

PARATHYROID HORMONE RESISTANCE AS A RARE CAUSE OF LATE-ONSET HYPOCALCEMIA IN PEDIATRIC PATIENTS. CASE REPORT.

ABSTRACT

Objective: To present clinical case of a boy with resistance to parathyroid hormone (PTH) as a rare cause of hypocalcemia.

Case Study: Preschool 5 years old, whose mother refers onset of symptoms from the three years old characterized by frequent muscle cramps in upper and lower limbs that resolve spontaneously. Two days earlier presented accentuation of the symptoms, accompanied by bilateral flexion of the four members, with difficulty walking, so

Artículo recibido en: Abril 2015 Aceptado para publicación en: Junio 2015

Dirigir correspondencia a: Seilee Hung Huang Email: seileehung@hotmail.com

he is admitted. Diagnosis of subclinical hypothyroidism was done at 3 years old, in treatment with levothyroxine 25 µg daily. No history of fractures. Physical examination: normal phenotype, weight: 25 kg (pc> 97) height: 112 cm (pc50-75), BMI 20 kg/m² (pc> 97): FC: 90 lpm, FR: 20 rpm. Good general conditions. As positive findings shows members with carpal-pedal contraction, and bending of the lower limbs, Trousseau and Chvostek+, neurological conscious, hypertonic. Paraclinical: calcium: 7 mg/dL, phosphorus 7.2 mmol/L, PTH: 1085 pg/mL (NV: 10-67 pg/mL), albumin: 4.5 g/dL, creatinine: 0.37 mg/dL, alkaline phosphatase: 370 mg/dL, FT4: 1.4 ng/dL, TSH: 1.22 mU/L. Pseudohypoparathyroidism diagnosing is performed. Treatment with intravenous calcium gluconate to correct symptoms was initiated followed with oral calcium and calcitriol, improvement is observed. At 14 years of age (nine years after diagnosis) is reassessed: phenotype, weight and height are normal, Chvostek and Trousseau negative, bone mass preserved and thyroid and parathyroid ultrasound unchanged.

Conclusion: The resistance to PTH represents a rare cause of hypocalcemia in children. The diagnosis is clinical and paraclinical demonstrating hypocalcemia and hyperphosphatemia with elevated PTH. Treatment is calcium and vitamin D to maintain normal levels of serum calcium and phosphorus and decrease serum PTH levels.

Key words: Resistance to Parathormone, Pseudohypoparathyroidism, hypocalcemia.

INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia es una patología prevalente en la edad neonatal, con asociación habitual en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, prematuridad, hijos de madres diabéticas, entre otras. Sin embargo es poco frecuente la presentación tardía de hipocalcemia en niños mayores¹. Los datos sobre las tasas de incidencia y prevalencia son limitadas. En los niños, la hipocalcemia se define como una concentración total de calcio en suero menor de 8,5 mg/dL (2,1 mmol/L)², asociado generalmente con enfermedad crítica, hipoparatiroidismo adquirido, desnutrición^{1,2}, u otros. Sin embargo, la resistencia a la acción de la PTH, conocida como Pseudohipoparatiroidismo, es una causa infrecuente de hipocalcemia, con una incidencia de 3,4 casos por millón de habitantes³. Por ello, el objetivo de este artículo es presentar un caso de resistencia a la Parathormona como causa infrecuente de hipocalcemia de inicio tardío en un paciente pediátrico y realizar la revisión del tema.

CASO CLÍNICO

Se trata de preescolar masculino de 5 años de edad, natural y procedente de la localidad, cuya madre refiere inicio de sintomatología desde hace dos años, caracterizado por calambres musculares en miembros superiores e inferiores frecuentes que ceden espontáneamente; sin embargo dos días previos refiere aumento de intensidad de los

síntomas, acompañados de flexión bilateral de miembros superiores e inferiores que dificultaba la marcha, por lo que se ingresa al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Antecedentes perinatales: Producto de V gestación, madre de 41 años, embarazo controlado sin complicaciones, parto simple natural a término a las 38 semanas, complicado con periodo expulsivo prolongado, ameritando hospitalización durante un mes por depresión respiratoria severa, peso al nacer de 4500 g y talla de 51cm. Antecedentes personales: diagnóstico de hipotiroidismo subclínico desde los 3 años de edad, en tratamiento irregular con Levotiroxina 25 µg diarios, reflujo vesico-ureteral grado V más pielocaliectasia derecha, ameritando resolución quirúrgica con reimplante ese mismo año. Sin antecedentes de fracturas. Antecedentes familiares: Padres asmáticos, hermanos sanos, abuela materna cardiopatía isquémica. Desarrollo psicomotor normal. Alimentación: Incorporado en la dieta familiar con 3 comidas principales y dos meriendas. Examen físico de ingreso: Fenotipo normal, Peso: 25 kg (p>97) Talla: 112 cm (p50-75) IMC: 20 kg/m² (p>97): FC: 90 lpm, FR: 20 rpm, T: 37°C. Luce en condiciones clínicas estables, afebril, hidratado, eupneico, cuello móvil, no bocio ni adenopatías, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen blando depresible sin dolor ni visceromegalias, miembros con contracción carpo-pedal y flexión de miembros inferiores, Chvostek y Trousseau +, neurológico consciente, orientando, hipertónico. Paraclínicos de ingreso:

Calcio sérico: 7 mg/dL, fósforo 7,2 mmol/L, PTH: 1085 pg/mL (VN: 10-67 pg/mL), albumina: 4,5 g/dL, globulina: 3,1 g/dL, creatinina: 0,37 mg/dL, fosfatasa alcalina: 370 mg/dL, glicemia: 74 mg/dL, T4L: 1,4 ng/dL, TSH: 1,22 UI/L. Se realiza el diagnóstico de Pseudohipoparatiroidismo. Se inicia tratamiento con gluconato de calcio endovenoso hasta corrección de síntomas, luego se mantiene con calcio y calcitriol vía oral. Se observa mejoría de los síntomas hasta la actualidad. Evolución: a los 14 años de edad (nueve años posterior al diagnóstico) se observa fenotipo normal, peso 55,6 Kg (Pc 50-75), Talla: 156 cm (Pc 25-50), IMC: 22,8 Kg/m² (Pc 75-90), buenas condiciones generales, cardiopulmonar estable, neurológico sin alteraciones. Chvostek y Trousseau negativos. Densitometría ósea reporta masa ósea conservada, ultrasonido de tiroides y paratiroides normal. En la tabla se muestran los exámenes paraclínicos de control desde los 14 años.

DISCUSIÓN

El calcio es el catión más abundante en el organismo; el 98-99% del calcio corporal total se encuentra en el tejido óseo, 1-2% en tejidos blandos y solo 0,1% se encuentra en el líquido extracelular. De éste, el 45% se encuentra unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, un 45% se encuentra libre, que es la fracción iónica y biológicamente activa, y un 10% se encuentra en forma no ionizada, formando parte de otras sales; estas dos últimas representan la forma difusible del calcio y es la que puede ser regulada por mecanismos fisicoquímicos y hormonales⁴. Por otra parte, el fósforo es uno de los aniones que participa también en la formación ósea y en el metabolismo energético, se encuentra distribuido principalmente en el tejido óseo en un 85% y el restante en los tejidos blandos y líquidos corporales⁵.

Tabla I. Exámenes de Laboratorio de Control.

Parámetros	14 años	14 años 1 mes	14 años 5 meses	14 años 7 meses	15 años 1 mes
Calcio total (mg/dL)	11,6	8,8	7,2		8
Calcio iónico (1,12-1,32 mmol/L)		1,12		1,67	
Fósforo (mg/dL)			7	4,2	5
PTH (pg/mL)		1077		418	539
TSH (mIU/L)		6,22	1,32		
T4L (ng/dL)		0,98	1,03		
Albúmina (gr/dL)	5,8				
Globulina (gr/dL)	3				
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	519				373
Urea (mg/dL)			21		
Creatinina (mg/dL)			0,55		
Vitamina D (30-100 ng/mL)					26,2
Depuración de creatinina/24hrs (88-128 mL/min)			119		
Calcio Urinario/24hrs (50-250 mg)			40		
Fósforo Urinario/24hrs (0,3-1gr/L)			0,4		

El metabolismo fosfocálcico está íntimamente regulado por factores hormonales como la parathormona (PTH), la vitamina D (sobre todo en condiciones de hipocalcemia) y la calcitonina (en hipercalcemia). La PTH es una hormona de naturaleza peptídica cuyo tejido diana se encuentra principalmente en hueso, sistema gastrointestinal y riñón, induciendo en condiciones de hipocalcemia aumento de las concentraciones de calcio e hipofosfatemia⁶. Su acción genómica es ejercida gracias a receptores de membrana acoplados a proteína G, que al activarse generan segundos mensajeros produciendo la respuesta fisiológica. La proteína G es una proteína trimérica conformada por tres subunidades, α , β , γ . La subunidad α es la que se encuentra unida a la GDP (guanosín difosfato) en su forma inactiva, o a la GTP (guanosín trifosfato) en su forma activa, de manera que este receptor ejerce un efecto encendedor/apagador dependiendo de la unión a su ligando. Existen dos tipos de proteína G, siendo la proteína Gs la que media las acciones principales de la PTH, ya que al unirse a este receptor ejerce un cambio conformacional que permite la dimerización de la subunidad α con la GTP, activando la adenilciclasa, que estimula la conversión del ATP en AMPc, induciendo la respuesta fisiológica^{6,7}.

La hipocalcemia es una patología frecuente en la edad neonatal, sobre todo asociado a bajo peso al nacer, hijos de madre diabética, prematuridad y asfixia perinatal. Sin embargo la hipocalcemia en niños mayores es poco frecuente y generalmente se asocia a enfermedad crítica, hipoparatiroidismo, desnutrición, hipovitaminosis, ingesta excesiva de fosfatos^{1,2}, etc. Por lo tanto, el Pseudohipoparatiroidismo (PHP) representa la forma más infrecuente entre todas las causas; no hay datos epidemiológicos a nivel mundial acerca de la incidencia, pero un estudio en Japón, describió una prevalencia de 3,4 casos por millón de habitantes, siendo dos veces más frecuente en la población femenina³. Fue descrito por primera vez en 1942 por Fuller Albright, quien introdujo el término PHP para describir pacientes que presentaron hipocalcemia PTH-resistentes e hipofosfatemia, junto con una constelación inusual de defectos en el desarrollo del esqueleto⁸ y,

colectivamente denominado Osteodistrofia Hereditaria de Albright (AHO). Dentro del fenotipo de Albright se describen: talla baja, cara de luna llena, retardo mental, cuartos metacarpianos acortados y otros huesos de las manos y los pies, obesidad, hipoplasia dental, calcificaciones de tejidos blandos, craneosinostosis⁹, entre otras. Presenta una herencia de carácter dominante con gran variabilidad en los fenotipos clínicos y biológicos, y las manifestaciones clínicas de estos pacientes se asocian a la hipocalcemia presente, la osteopenia, la talla baja y otros síntomas relacionados a la presencia o no de fenotipo AOH.

Existen dos tipos de PHP, de acuerdo a la respuesta del AMPc urinario tras la inyección intravenosa de la PTH; el PHP tipo I en el cual no se incrementa el AMPc tras la administración de la PTH y el PHP tipo II donde sí aumenta el AMPc¹⁰, pero en ambas no se produce hiperfosfatemia como respuesta normal. A su vez la tipo I se puede dividir en tres subtipos, Ia, Ib y Ic. La primera generalmente presenta un fenotipo de OAH y se caracteriza por una resistencia plurihormonal (hormona estimulante de tiroides o TSH, gonadotropinas, adrenocorticotropina o ACTH, entre otros.); en ésta existe un déficit específico de la subunidad α de la proteína G activadora ($G\alpha$) por alteración de los genes que codifican el mismo (cromosoma 20)¹¹. Los pacientes con el subtipo Ib tienen expresión normal de la proteína Gsa en los tejidos, y la resistencia hormonal está limitado a los tejidos diana de PTH. Se hereda como un rasgo autosómico dominante, por mutaciones en el gen *GNAS1*. Se ha atribuido a la haploinsuficiencia del gen *GNAS1*, lo que significa que la proteína producida por un solo alelo normal Gsa no puede apoyar la función normal, aunque puede ser suficiente para la supervivencia. El alelo normal de la Gsa conserva las respuestas a otras hormonas pero no a la PTH. Se diferencia clínicamente del subtipo Ia por la ausencia del fenotipo AHO, el fenotipo es normal, y en que no presenta resistencia plurihormonal, aunque recientemente se han descrito elevaciones leves de TSH concordantes con resistencia a dicha hormona^{7,13}. El subtipo Ic se asemeja clínica y bioquímicamente al de tipo Ia, pero sin evidencias demostrables de defectos en la actividad de la subunidad alfa de la proteína

Gs, sino en el receptor de adenilciclase¹³. Con respecto al PHP tipo II, no se han demostrado alteraciones de la proteína G, por lo que el AMPc urinario se eleva tras la administración de la PTH, sin embargo no presenta fosfaturia, clínicamente carece del fenotipo AHO, de resistencia plurihormonal y la transmisión no sería de carácter familiar. Algunos autores creen que sería la expresión de un déficit de vitamina D, más que una entidad diferente, siendo la propia hipocalcemia la responsable de la resistencia renal a PTH^{14,15}.

Lamentablemente en nuestro medio no se mide AMPc urinario, ni se realizan estudios genéticos específicos, por lo que el diagnóstico se hace netamente por la clínica y los hallazgos de laboratorio reportando hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de PTH. En nuestro caso, el niño presenta un fenotipo normal, no el de AHO, y se asoció solo a hipotiroidismo subclínico, por lo que se podría sugerir que se trata del subtipo Ib. El tratamiento de estos pacientes consiste en dar calcio y calcitriol vía oral, para mantener los niveles de calcio y fósforo dentro del rango de normalidad y disminuir los niveles de PTH, con lo cual se evitan los síntomas de hipocalcemia y la repercusión negativa sobre la densidad mineral ósea y la talla adulta final.

En conclusión, la resistencia a la PTH representa una causa infrecuente de hipocalcemia en las edades pediátricas, el diagnóstico es clínico y por exámenes de laboratorio (hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada), y el tratamiento consiste en mantener los niveles de calcio y fósforo sérico dentro de la normalidad y así disminuir los niveles de PTH sérico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Malhotra Y, Cambell D, Kemp S. Pediatric hipocalcemia. Accesado Noviembre 18, 2014. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/921844-overview>.
- Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:177-192.
- Abraham MR, Khardori R, Griffing GT. Pseudohypoparathyroidism, treatment and management. Accesado Diciembre 10, 2014. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/124836-overview#a0101>.
- Arias P, Dvorkin M. Metabolismo fosfocálcico. En: Best-Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina, 2003. Pág 733.
- Giménez Llorca A, Villanueva Lamas J, Salvía Roigés MD, Rodríguez Hierro F. Pseudohipoparatiroidismo en un paciente pediátrico. *An Esp Pediatr* 1999;50:635-636.
- Wysolmerski JJ, Insogna KL. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. St. Louis: Elsevier; 2012 (cap 266).
- Fernández Ramos C, Pérez De Nanclares G, Rica I, Sobradillo B. Hipoparatiroidismo. En: Pombo, Tratado de endocrinología pediátrica. Mcgraw-Hill Interamericana, 2010. Pág: 428-437.
- Argoelles Sanginés F, Gabarda Lloréns YR. Osteodistrofia de Albright: Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (Presentación de 3 casos) *Rev Esp Cir Ost* 1978;13: 47-55
- Todorova-Koteva K, Wood K, Imam S, Jaume JC. Screening for parathyroid hormone resistance in patients with nonphenotypically evident pseudohypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2012;18:864-869.
- Bosch Muñoz J, Nadal Rey G, Minguell Domingo L, Castaño Gonzalez L, Soria Gili X, Solé Mir E. Pseudo-hipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:117-121.
- Domínguez García A, Castaño González LA, Pérez-Nanclares G, Quinteiro González S, Caballero Fernández E. Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (Ia y Ib) y estudio molecular del locus GNAS. *An Pediatr (Barc)* 2013;79:319-324.
- Wu W, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. Selective resistance to parathyroid hormone caused by a novel uncoupling mutation in the carboxyl terminus of *Gαs*. A cause of pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Biol Chem* 2001;276:165-171.
- Assié G. One single signaling pathway for so many different biological functions: lessons from the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A pathway-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4355-4357.
- López JM, Carrasco CM. ¿Pseudohipoparatiroidismo o déficit de vitamina D? *Rev Med Chile* 2004;132:1527-1531
- Masi L, Del Monte F, Gozzini A, De Feo ML, Gionata Gheri R, Neri A, Falchetti A, Amedei A, Imbriaco R, Mavilia C, Tanini A, Brandi ML. A novel polymorphism at the GNAS1 gene associated with low circulating calcium levels. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2007;4:139-145.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS LIBRES PRESENTADOS EN EL IV CONGRESO NACIONAL DE FENADIABETES "DRA. ELIZABETH GRUBER DE BUSTOS". CARACAS, JUNIO 2015.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 180-182

LA EDUCACIÓN, MEDIDA PREVENTIVA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA EVITAR LA RE-ULCERACIÓN POR PIE DIABÉTICO.

Kattyuska Josefina Valero Leal; Heily Soto Molina, Vanessa Pérez Jiménez, Joaneli López Ojeda.

Unidad Cardio-Metabólica Dr. Roberto Gutiérrez, Hospital General del Sur, Maracaibo, Venezuela.

Recibió el Premio Nacional "Dr. León Colina Bracho" de FENADIABETES.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de la educación para prevenir la aparición de úlceras por pie diabético, en los pacientes que acuden a la consulta de riesgo de pie diabético de la Unidad Cardio-Metabólica del Estado Zulia.

Métodos: Se revisaron 130 historias de pacientes que poseían antecedente de úlceras ya cicatrizadas y/o amputaciones en las extremidades inferiores. Se realizó una investigación descriptiva. Se registraron

antecedentes patológicos previos, se dictaron charlas educativas en auto-cuidado de los pies, individualizada a cada paciente en cada consulta, con entrega de material informativo.

Resultados: El 36,9% de los pacientes tenía edades entre 60 y 69 años, todos poseían historia de diabetes mellitus de más de 5 años, el sexo masculino fue el más frecuente con 57,7%. Las comorbilidades más frecuentes fueron, hipertensión arterial 70%, enfermedad arterial periférica 61,5%, neuropatía diabética dolorosa 58,5% y tasa de filtración glomerular menor a 60 cc/minuto 63%. Entre las deformidades, los dedos en garra fue la más frecuente con 41,5%, la Artropatía de Charcot se presentó en 6,9%. Había historia de úlceras en el 89,2% y de amputaciones menores o mayores en el 41,6%. El 60,8% tenía entre 1 y 4 años de tiempo en consulta. Se observó una reducción significativa de recurrencia de úlceras después de la Educación Médica al paciente

Conclusión: La Educación Médica y el reforzamiento de conductas de auto cuidado en los pies, evita la recurrencia y aparición de nuevas úlceras por Pie Diabético, en pacientes con alto riesgo para las mismas.

Palabras clave: Pie diabético, recurrencia, úlceras, educación.

DETENIENDO EL AVANCE METABÓLICO DE LA DIABETES TIPO 2.

Victoria Stepenka^{1,2}, Yoleida Rivas^{1,2}, Maribel Sindas¹, Juan Casal³.

¹Universidad del Zulia. ²Unidad Cardiometaabólica del Estado Zulia. ³Centro Nacional de Ciencias Aplicadas al Deporte. Maracaibo, Venezuela.

Recibió el Premio Nacional "Dr. José Esteban Torres Suarez" de FENADIABETES.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la eficacia de un programa dirigido a prevenir la progresión metabólica y el desarrollo de DM 2 en pre-diabéticos.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico a 4 años en 897 adultos de ambos géneros, pre-diabéticos seleccionados al azar de la red de salud de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Se registró peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y presión arterial. Se determinó al inicio, 6 meses

y luego anualmente, glucemia, perfil lipídico, proteína C reactiva (PCR) y prueba de tolerancia a la glucosa (PTG). El grupo de estudio (intervención intensiva) fue incluido en un programa educativo con 16 sesiones, 1 semanal el primer semestre y mensual durante 4 años. El grupo control recibió atención estándar.

Resultados: El 40% de los participantes presentaron glucosa en ayunas alterada, 29% tolerancia glucosada alterada y 31% la combinación. A los 4 años de seguimiento, en el grupo de estudio no hubo progresión a diabetes, 56% tuvo PTG normal, se observó una reducción de 3,1 kg/m² en IMC, de 13,2 cm en CC, de 12,1 mg/dl en triglicéridos y de 4.3 mg/l en PCR. En el grupo control hubo un 6% de progresión a diabetes. Los cambios en variables antropométricas y metabólicas fueron significativamente mayores en el grupo de estudio.

Conclusión: La aplicación de programas educativos estructurados en población de alto riesgo pre-diabética puede disminuir el avance de trastornos metabólicos y desarrollo de DM2.

Palabras clave: Pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, prevención, estilo de vida.

RELACIÓN LDL-COLESTEROL/APOLIPOPROTEÍNA B EN UNA POBLACIÓN DIABÉTICA TIPO 2 COMO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Mary Lares, Jorge Castro, Sara Brito, Henry Pineda, María Isabel Giacopini, María Gabriela Mena.

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

RESUMEN

Objetivo: Comparar los valores de la relación LDL-Colesterol (LDL-C)/Apolipoproteína B (Apo B-100) en sujetos controles, diabéticos tipo 2 y diabéticos tipo 2 con cardiopatía isquémica, como predictor de riesgo cardiovascular (RCV).

Métodos: La muestra estudiada fue seleccionada de manera aleatoria y estuvo conformada por 64 individuos de ambos sexos, entre 37 y 70 años que acudieron al Servicio de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, y en base a una encuesta sobre factores de riesgo cardiovascular y evaluación clínica se

conformaron tres grupos: 26 sujetos sin evidencias de ECV ni diabetes (control), 17 con diabetes tipo 2 y 21 sujetos diabéticos con cardiopatía isquémica. A todos se les realizó perfil completo de lípidos incluyendo triglicéridos, colesterol total, HDL-C, LDL-C y Apo B-100. Se calculó la relación LDL-C/Apo B. Valores por debajo de 1,3 en esta relación indica mayor RCV por mayor número de partículas LDL pequeñas y densas.

Resultados: Se observó que el grupo de pacientes infartados diabéticos presentó mayores valores de Apo-B ($95,43 \pm 34,56$) que el grupo diabético ($89,88 \pm 39,35$) y el control ($80,23 \pm 31,67$). Se encontraron valores inferiores de 1,3 en la relación LDL/Apo-B, en los pacientes infartados diabéticos $0,91 \pm 0,31$; por encima de 1,3 para los diabéticos $1,55 \pm 0,86$ y controles $1,77 \pm 0,82$.

Conclusión: El valor de la relación LDL-C / Apo-B, es un buen predictor para detectar RCV, ya que permite estimar la presencia de un mayor número de partículas LDL pequeñas y densas que son potencialmente aterogénicas, por un método sencillo.

Palabras Clave: Relación LDL-Colesterol / Apolipoproteína B, diabetes tipo 2, riesgo cardiovascular, cardiopatía isquémica.

COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN DIABÉTICOS TIPO 1.

Jesús Melero¹, Sara Brito¹, Mary Lares^{1,2}, Emma Solano^{1,2}, Jorge Castro¹, Linhei Maizo³, Loismers Peñalver¹, Alexis Rivero¹.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. ²Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. ³Servicio de Inmunología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de celiaquismo en una población pediátrica de diabéticos tipo 1, haciendo uso de dos metodologías, ELISA y Cromatografía, y comparar la eficacia de estas como herramienta de diagnóstico de primera línea para Enfermedad Celíaca (EC).

Métodos: Se estudiaron 20 individuos en edad pediátrica comprendida entre 4 y 17 años, con diagnóstico de DM1, referidos a la consulta de

Endocrinopediatría del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo". Se realizó la determinación de los auto-anticuerpos por los diferentes métodos.

Resultados: Los datos obtenidos muestran que el sistema de inmuoabsorción Alegria Test Strip A-TTG IgA/G detectó 3 pacientes (18,75%), el A-DGP IgA y A-AG IgA/G detectó 4 pacientes (25%) positivos para EC, mientras que el sistema cromatográfico HeberFast Line 1, detectó 1 paciente (5,26%) positivo para EC. En total se determinó por el ensayo de inmuoabsorción de distintos auto-anticuerpos a 6 (37,5%) pacientes positivos para EC y sólo se pudo evidenciar 1 (5,26%) paciente positivo para EC por el método cromatográfico.

Conclusión: Estos datos sugieren una mayor eficacia para el ensayo de inmuoabsorción en la detección de pacientes celíacos, en comparación con el ensayo cromatográfico, sin embargo la biopsia del intestino debe realizarse para confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca, auto-anticuerpos para enfermedad celíaca, métodos de diagnóstico.

ADIPONECTINA SÉRICA EN ADULTOS CON NORMOPESO, SOBREPESO Y OBESIDAD, Y SU RELACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR.

Berinna Briceño Díaz, Mary Lares, Diamela Carías.

Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles séricos de adiponectina y su relación con factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes con normopeso, sobrepeso y obesidad.

Métodos: Se evaluaron 73 adultos sanos (54,79% mujeres y 45,21% hombres), entre 22 y 40 años de edad. Se midió peso, talla, circunferencia de cintura (CC), presión arterial sistólica y diastólica, perfil lipídico, glicemia en ayunas, insulina basal, creatinina, y adiponectina sérica. Se calculó el índice de masa corporal (IMC), el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment), y algunos índices de riesgo cardiovascular.

Resultados: De los adultos evaluados, 39,73% resultaron normopeso, 28,77% con sobrepeso y 31,51% con obesidad. Se encontraron correlaciones altas y positivas entre el IMC y la CC ($r=0,92$; $p<0,01$) y el HOMA ($r=0,71$; $p<0,01$). El colesterol No HDL presentó niveles elevados en los grupos con sobrepeso y obesidad, respecto a los adultos normopeso, mientras que la relación TG/cHDL fue alta en el grupo con obesidad en relación a los otros dos grupos de estudio. Los obesos mostraron valores significativamente más elevados de glicemia, insulina y HOMA-IR, en comparación con los adultos normopeso y sobrepeso. El grupo normopeso presentó los mayores niveles de adiponectina. Se encontraron correlaciones negativas y significativas entre la adiponectina y el IMC, CC, HOMA-IR, triglicéridos e índices de riesgo cardiovascular, mientras que la relación fue positiva con el c-HDL.

Conclusión: Los bajos niveles de adiponectina observados en el grupo con obesidad, asociado a otros factores de riesgo como hipertrigliceridemia, elevación del colesterol no HDL y resistencia a la insulina, pueden indicar mayor riesgo cardiometabólico.

Palabras clave: Adiponectina, estado nutricional, obesidad, riesgo cardiovascular.

ÍNDICE ACUMULADO 2015

CONTENIDO	REFERENCIA
Editorial GENÓMICA NUTRICIONAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. Gabriela Arata; Silvia A.M. Bellabarba	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 1-3
Revisiones CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA. Ana Colmenares	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 4-13
LA NUTRICIÓN MOLECULAR Y SUS APORTES AL ESTUDIO DE LA OBESIDAD. Yurimay Quintero, Gladys Bastardo, Coromoto Angarita	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 14-24
Trabajos Originales DÉFICIT DE VITAMINA D EN HOMBRES Y MUJERES OBESOS EN PRE-OPERATORIO PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA. UNA ALERTA NECESARIA. Derika López Goitia, Gregorio Riera Espinoza, José Augusto Romano, Jenny Ramos y Guadalupe Stanbury	Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 25-32
DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA. Yuraima Villarreal, Yajaira Briceño, Mariela Paoli	Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 33-47
Casos Clínico NESIDIOLASTOSIS EN ADOLESCENTES: A PROPÓSITO DE UN CASO. Jenny De Jesús, Liliana Fung, Franklin Garcia, Marina Núñez	Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 48-53
Trabajos Especiales TRATAMIENTO CON CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL PACIENTE OBESO. Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Marcos M. Lima-Martínez, José Zerpa, Yorly Guerrero, Yajaira Zerpa, Mayela Guillén, Jenny Rivera, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).	Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 54-59

CONTENIDO	REFERENCIA
<p>Editorial MENSAJE DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO. Imperia Brajkovich.</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 62-63
<p>Revisiones TALLA BAJA: ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y BASES TERAPÉUTICAS. Joel Riquelme, Jeannette Linares, Verónica Mericq.</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 64-77
<p>Trabajos Originales ESTRÉS, SOBRECARGA E INTERLEUQUINA PRO-INFLAMATORIA (IL1) Y ANTI-INFLAMATORIA (IL4) EN CUIDADORES DE PACIENTES ONCOLÓGICOS. Emy González de Mirena, Yris Gil, Tania Younes, Abigail Molina, Albany Mejías, Aslhenny Rubio, Laura Superlano, Amarilys Perelli, Vita Calzolaio.</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 78-85
<p>ENSAYO A CIEGO SIMPLE DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE <i>PHYLLANTHUS NIRURI</i> (HUEVITO ESCONDIDO) Y SU COMBINACIÓN CON <i>AZADIRACHTA INDICA</i> (NIM) EN RATAS WISTAR. Gerardo Alberto Isea Fernández, Egar Enrique Sánchez Camarillo, Ilsen Emérita Rodríguez Rodríguez, Alfonso José Hernández Paz.</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 86-91
<p>Casos Clínico FEOCROMOCITOMA GIGANTE ABSCEDADO: A PROPÓSITO DE UN CASO. Jenny De Jesús, Franklin García, Liliana Fung, Evelyn Hernández.</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 92-99
<p>Trabajos Especiales DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL HIPOGONADISMO MASCULINO. Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Cesar Escalante, Mariarlenis Lara, Roald Gómez-Pérez, Yajaira Briceño, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(2): 100-112
<p>Resúmenes presentados en el XVI Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dr. Humberto Nucete”. Caracas, Abril 2015.</p>	Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 113-131

CONTENIDO

REFERENCIA

Editorial

UN CÍRCULO AZUL EN EL HORIZONTE.
Roald E. Gómez-Pérez, Jenny Rivera Valbuena.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 134-135

Revisiones

FALLA OVÁRICA PREMATURA.
Mariarlenis Lara, Cesar Escalante.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 136-145

Trabajos Originales

INTERRELACIÓN DE ÍNDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA CON VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS DE MUJERES DEL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO A TÉRMINO.

Alba Salas Paredes, Secundino A. Galicia Colina, María Alejandra Sosa Peña, Gabriela Arata-Bellarbarba, Lenys Buela, Elsy M. Velázquez-Maldonado.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 146-155

PREVALENCIA DE LOS PATRONES GEOMÉTRICOS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN UNA POBLACIÓN DE HIPERTENSOS TRATADOS: EFECTO DE LA EDAD, SEXO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y TRATAMIENTO.
William E. Madariaga Galvis, José Hipólito Donis.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 156-163

ESPESOR DE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD, SOBREPESO, Y NORMOPESO.
Berlis González, Nolis Camacho-Camargo, Justo Santiago, Yudisay Molina, Rosanna Cichetti, Yubriangel Reyes, Mariela Paoli.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(3): 164-174

Casos Clínico

RESISTENCIA A LA PARATHORMONA COMO CAUSA INFRECUENTE DE HIPOCALCEMIA DE INICIO TARDÍO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. REPORTE DE UN CASO.

Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Mariela Paoli.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 175-179

Resúmenes de los trabajos libres presentados en el IV Congreso Nacional de Fenadiabetes "Dra. Elizabeth Gruber de Bustos". Caracas, Junio 2015.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 180-182

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

Referencias Bibliográficas.

Caso clínico: **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imaginología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. **Discusión y conclusiones:** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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

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