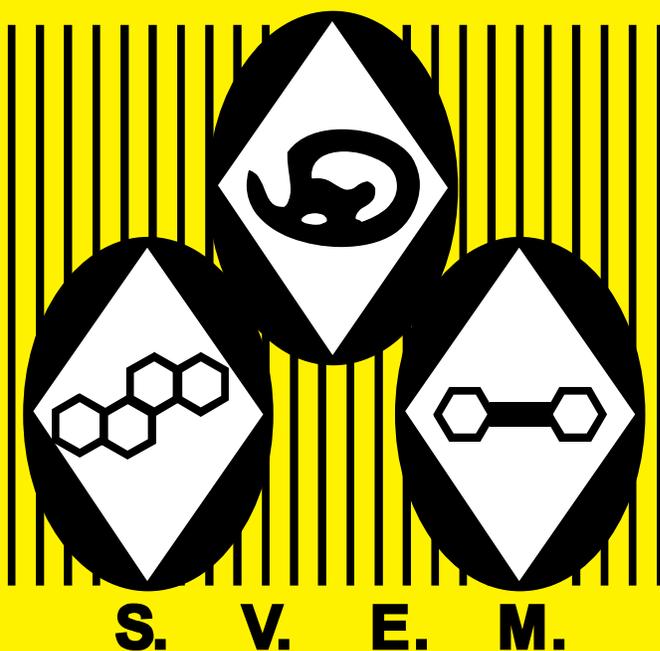


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

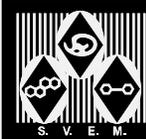
Volumen 16 número 1: Febrero 2018 ISSN:1690-3110



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

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo. *Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.*

Dr. Roberto Lanes. *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci. *Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.*

Dra. Belinda Hómez. *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava. *Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.*

Dra. Ingrid Libman. *Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.*

Dr. Peter Gunczler. *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

Dr. Miguel Contreras. *Centro Médico "El Valle". Nueva Esparta-Venezuela.*

Dr. Gregorio Riera. *Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2016-2018.

PRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

VICEPRESIDENTE:

Roald Gómez.

SECRETARIO:

Henry Marcano.

TESORERA:

Ingrid Yépez.

1er. VOCAL:

Tanit Huérfano.

2do. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

3er. VOCAL:

Ender Gómez.

DIRECCIÓN de la SVEM:

Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94.

Correo: svem1957@gmail.com.



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

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

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

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

EDICIÓN **Diagramación y montaje:** Lic. Susana Morales Alcoreza
Correo electrónico: susanalconeza@gmail.com

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

Contenido

Editorial

- CRISIS HUMANITARIA: GENOCIDIO O INCAPACIDAD** 1
Imperia E. Brajkovich M.

Revisiones

- CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS Y ADIPOGÉNESIS.** 3
Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil, Melchor Álvarez-Mon, Andreina Fernández-Ramírez

Originales

- DIABETES EN LOS ANDES DE VENEZUELA ¿HAY MAYOR O MENOR PREVALENCIA EN LA REGIÓN? RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EVESCAM.** 12
Juan P. González-Rivas, María M. Infante-García, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis, Mariflor Vera, Eunice Ugel, Maritza Duran, Maria Ines Marulanda, Ramfis Nieto-Martínez

- PERFIL ERITROCITARIO DE ÁCIDOS GRASOS, ÍNDICE OMEGA-3 Y MARCADORES DE LIPOPEROXIDACIÓN EN ESCOLARES DE CLASE MEDIA Y EN POBREZA CRÍTICA, DE LA CIUDAD DE VALENCIA-VENEZUELA.** 21
Nelina Ruiz-Fernández, Jhon Jesús, Virgilio Bosch

- INTERVENCIÓN EDUCATIVA EN EL APEGO AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. TRUJILLO.VENEZUELA.** 34
María A. Mejía, Ytala Gil, Olga Quintero, María Cristina D' Avila

Casos Clínicos

- PARAGANGLIOMA TIROIDEO: REVISIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 47
Oscar E. Molina S, Alejandra Almeida, Victoria de Barriola, Luis A. Ayala, Jesús E. Coll M.

- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE TERAPIAS EMERGENTES.** 53
Ronald Serrano Uribe, Francisco Cammarata-Scalisi, Yajaira Briceño, Gustavo Adolfo Hernández

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.

Contents

Editorial

- HUMANITARIAN CRISIS: GENOCIDE OR DISABILITY** 1
Imperia E. Brajkovich M.

Review

- INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS AND ADIPOGENESIS.** 3
Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil, Melchor Álvarez-Mon, Andreina Fernández-Ramírez

Original

- DIABETES IN THE ANDES OF VENEZUELA. IS THERE HIGHER OR LOWER PREVALENCE IN THE REGION? PRELIMINARY RESULTS OF THE EVESCAM STUDY.** 12
Juan P. González-Rivas, María M. Infante-García, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis, Mariflor Vera³, Eunice Ugel, Maritza Duran, Maria Ines Marulanda, Ramfis Nieto-Martínez

- ERYTHROCYTE FATTY ACID PROFILE, OMEGA-3 INDEX AND LIPOPEROXIDATION MARKERS IN SCHOOLCHILDREN OF MIDDLE-CLASS AND CRITICAL POVERTY OF VALENCIA, VENEZUELA.** 21
Nelina Ruiz-Fernández, Jhon Jesús, Virgilio Bosch

- EDUCATIONAL INTERVENTION IN THE ADHERENCE TO TREATMENT IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 PATIENTS. TRUJILLO, VENEZUELA.** 34
María A. Mejía, Ytala Gil, Olga Quintero, María Cristina D' Avila

Clinical Cases

- THYROID PARAGANGLIOMA: CLINICAL-PATHOLOGICAL REVIEW. ABOUT A CASE.** 47
Oscar E. Molina S, Alejandra Almeida, Victoria de Barriola, Luis A. Ayala, Jesús E. Coll M.

- OSTEOGENESIS IMPERFECTA: REPORTING A CASE AND REVIEW OF EMERGING THERAPIES.** 53
Ronald Serrano Uribe, Francisco Cammarata-Scalisi, Yajaira Briceño, Gustavo Adolfo Hernández

INSTRUCTIONS TO AUTHORS.

CRISIS HUMANITARIA: GENOCIDIO O INCAPACIDAD

Dra. Imperia E. Brajkovich M.

Presidenta de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 1-2

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

En los últimos cinco años hemos visto progresivamente como han mermado y desaparecido los medicamentos para nuestros pacientes, la levotiroxina, el metimazol y el Iodo radiactivo, que esporádicamente aparece, metformina, gliptinas y sus combinaciones, sulfonilureas de 2da generación y hasta el más esencial como es la insulina basal y prandial; por los momentos solo se tiene al alcance insulina, en cantidades que obviamente no alcanza para satisfacer la demanda, ocasionando que muchos de nuestros pacientes entren en situaciones de emergencias que atentan contra su vida; los antibióticos, tratamientos antihipertensivos e hipolipemiantes escasean, y fruto de la inflación, los precios se han hecho inaccesibles. Nuestros pacientes con déficit de crecimiento, de hormonas sexuales, con tumores de hipófisis, osteoporosis y pubertad precoz, no pueden ser atendidos adecuadamente por falta del medicamento.

La ministra de Salud en el año 2017, informó que la muerte neonatal aumentó un 30,12%, la mortalidad materna un asombroso 65,79%, la malaria un 76,4%, la difteria, que había sido erradicada hace 24 años, reapareció con 324 casos.

Los hallazgos más importantes del informe ENCOVI 2017 presentado en días recientes son: 87% de pobreza y 61,2% de pobreza extrema; el 64,3% de la población perdió peso en un promedio de 11 kg en 2017, siendo lo más grave que el 39% de los niños no asisten a la escuela por no tener que comer. El consumo de tubérculos aumentó en 70%; se observó reducción de las porciones en el 63,2%, lo que ocasiona sarcopenia, mal control metabólico y déficits nutricionales graves, especialmente en los niños y adolescentes; el 68% de la población no tiene póliza de salud. A pesar de todas estas evidencias, el Gobierno Nacional se niega a abrir las puertas a la ayuda humanitaria ofrecida por países e instituciones, somos testigos de una mayor morbi-mortalidad en toda la población, nunca vista en nuestra historia, que recuerda genocidios de tiempos pasados.

Por otra parte, la falta de insumos en los laboratorios diagnósticos hace difícil realizar el correcto diagnóstico que merecen y necesitan nuestros pacientes. Todo esto ha sido resultado del desabastecimiento de medicamentos e insumos por parte del estado como resultado de las deudas con los laboratorios farmacéuticos.

En los últimos tres años hemos asistido a dos reuniones solicitadas por el Ministro de Salud para el Poder Popular, donde se nos pidió lista de medicamentos esenciales para el correcto ejercicio de nuestra especialidad, reuniones llenas de promesas y compromisos que **NO** han sido cumplidos. Las sociedades científicas fuimos llamadas a una reunión convocada por el Comité

de Salud de la Asamblea Nacional, donde se manifestó la preocupación y deseo de todos de corregir los problemas, pero las soluciones no dependen de todos nosotros o de la Asamblea Nacional, sino del **Estado** que es al final el que tiene la absoluta responsabilidad y los recursos que deben garantizar la salud del pueblo venezolano.

La Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo se ha manifestado públicamente y denunciado esta grave situación por medio de cartas y apoyando a otras sociedades como Puericultura y Pediatría, Medicina Interna y la Red de Sociedades Científicas, pero no se ha obtenido respuesta. Se han enviado estas cartas a organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización de Estados Americanos (OEA) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y su filial latinoamericana (SACA). La IDF y SACA han mostrado gran preocupación y deseos de enviar donaciones, pero las dificultades de envío y recibo seguro no han hecho posible su entrega.

En el ejercicio de nuestra profesión tenemos el deber ineludible de brindar y ofrecer una consulta de calidad como bien se lo merece nuestro paciente, y ahora somos cómplices todos del mal servicio que brindamos, tratando día a día de ser creativos con los pocos insumos y usando en muchas ocasiones medicamentos vencidos. Vemos cada día nuestros pacientes mal controlados y con cirugías pendientes que no pueden ser realizadas por falta de insumos o cierre de pabellones por no tener las condiciones mínimas.

Paralelo a ello, los costos han hecho difícil el acceso a información médica y asistencia a congresos, ambas necesarias para mantenernos actualizados y así ofrecer una medicina de mejor calidad. La sociedad ha mantenido diariamente el envío de artículos por nuestra red, gracias a colaboradores preocupados, y ha mantenido, con el esfuerzo de todos, las Reuniones Interhospitalarias y Temáticas Selectas mensuales y nuestro Congreso Anual.

Este año, a pesar de todas las dificultades tendremos nuestro **XIX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo** en Caracas del 8 al 10 de abril, el día 8 será en la sede de nuestra sociedad donde tendremos el 3er Encuentro de Residentes de Endocrinología, reunión exitosa que permite un intercambio amistoso entre ellos, y la presentación de Trabajos Libres que refleja nuestro empeño en no descuidar la investigación en Venezuela. Los días 9 y 10, las sesiones científicas serán en el Hotel Paseo Las Mercedes de 8 a 5 pm. Para aquellas personas que estén interesadas en participar, pero no tienen la posibilidad de asistir por problemas de transporte y hospedaje, la sociedad tiene un acceso online directo.

A pesar de todo este ambiente rudo y desalentador, los invitamos a disfrutar de nuestro Congreso, siendo el tema “Controversias en Endocrinología” y el epónimo de este año es nuestro insigne colaborador y gran amigo el Dr. Armando Pérez Monteverde.

¡Es una oportunidad para reencontrarnos y actualizarnos, están todos invitados!!!!

CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS Y ADIPOGÉNESIS

Jorly Mejia-Montilla¹, Eduardo Reyna-Villasmil², Melchor Álvarez-Mon³, Andreina Fernández-Ramírez⁴

¹Cátedra de Dietoterapia, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. ³Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España. ⁴Cátedra de Química Orgánica, Facultad de Humanidades, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 4-11

RESUMEN

La pérdida, degeneración o mala distribución del tejido adiposo conduce al desarrollo de diabetes, graves defectos en la homeostasis lipídica y acumulación ectópica de grasa. En los mamíferos coexisten tres tipos funcionales de tejido adiposo: tejido adiposo blanco, pardo y beige, que están implicados en el balance energético con diversas funciones. El tejido adiposo blanco está involucrado en el almacenamiento y movilización de energía. Por el contrario, el tejido adiposo marrón quema grasa y se especializa en el gasto energético. Los adipocitos beige aparecen dentro del tejido graso blanco inducido por estímulos termogénicos fisiológicos. Estos componentes adiposos individuales poseen diferentes momentos de aparición durante el desarrollo, así como distintas propiedades funcionales, lo que sugiere posibles diferencias en su origen de desarrollo. La confirmación de la presencia de tejido adiposo pardo funcional en humanos ha renovado el interés por investigar su potencial uso terapéutico. Las células madre pluripotentes inducidas proporcionan un modelo celular para investigar la ontogénesis del tejido adiposo humano. Desde un punto de vista clínico, existen varios problemas que deben ser resueltos antes de utilizar células progenitoras de adipocitos derivados provenientes de células madres pluripotentes inducidas humanas en el tratamiento de la obesidad.

Palabras claves: Adipogénesis; células madre pluripotentes inducidas; tejido adiposo blanco, tejido adiposo pardo; tejido adiposo pardo; obesidad.

INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS AND ADIPOGENESIS

ABSTRACT

Loss, degeneration or poor distribution of adipose tissue leads to the development of diabetes, severe defects in lipid homeostasis and ectopic accumulation of fat. In mammals, three functional types of adipose tissue coexist: white, brown and beige adipose tissue, which are involved in the energy balance with various functions. White adipose tissue is involved in energy storage and mobilization. In contrast, brown adipose tissue burns fat and specializes in energy expenditure. Beige adipocytes appear within white fat tissue induced by physiological thermogenic stimuli. These individual adipose components have different development time, as well as different functional properties, suggesting possible differences in their origin of development. Confirmation of the presence of functional brown adipose tissue in humans has renewed interest in investigating its potential therapeutic use. Induced pluripotent stem cells provide a cellular model to investigate the ontogenesis of human adipose tissue. From a clinical standpoint, there are a number of problems that need to be solved before using adipocyte progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells in the treatment of obesity.

Keywords: Adipogenesis; induced pluripotent stem cells; white adipose tissue; brown adipose tissue; beige adipose tissue; obesity.

Artículo recibido en: Julio 2017. Aceptado para publicación en: Octubre 2017.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En los mamíferos coexisten tres tipos de adipocitos, pardo, beige y blanco, todos ellos regulan el equilibrio energético con diferentes funciones. El tejido adiposo blanco (TAB) se encuentra por todo el cuerpo y su principal función es el almacenamiento de energía. En contraste, el tejido adiposo pardo (TAP) se especializa en gasto energético. Su activación promueve el consumo del sustrato metabólico y quema grasa para producir calor gracias a la proteína desacoplante-1. Los adipocitos beige se han descrito como adipocitos similares a los pardos y representan un tercer tipo de adipocitos que están dentro del TAB¹ (Figura 1). La activación del TAP o de adipocitos beige conduce a potentes efectos contra el desarrollo de la obesidad y diabetes en ratones.

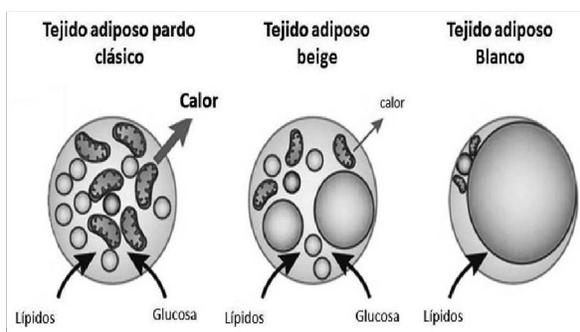


Figura 1. Tipos de adipocitos en los mamíferos y sus principales características.

Comunicaciones independientes han informado que el trasplante de TAP en ratones adultos podría revertir los diferentes trastornos metabólicos causados por el aumento del tejido graso, lo que hace que el trasplante de adipocitos pardos / beige sea una estrategia posible para tratar la obesidad y la diabetes tipo 2²⁻⁴. Se ha demostrado que los adipocitos beige derivados de capilares del tejido adiposo subcutáneo humano fueron capaces de aumentar la tolerancia a la glucosa después de su implantación en ratones⁵. Por lo tanto, ha surgido la idea del trasplante de células progenitoras de adipocitos pardo o beige en sujetos obesos como una posible perspectiva terapéutica para contrarrestar la obesidad y sus complicaciones metabólicas.

Sin embargo, el TAP representa solo una fracción menor del tejido adiposo en los seres humanos y desaparece de la mayoría de las áreas con el envejecimiento, persistiendo sólo alrededor de los órganos profundos⁶. Las células progenitoras de adipocitos (CPA) pardo o beige humanas son difíciles de aislar, por lo tanto, se necesita una fuente celular para amplificar y caracterizar las CPA pardo o beige humanas. Las células madre pluripotentes aparecieron como un modelo para descifrar la ontogénesis de los adipocitos humanos y como una fuente ilimitada de CPA pardo o beige autólogas para el trasplante³. Esta revisión proporciona una visión detallada de informes y hallazgos sobre la adipogénesis, la identificación de células progenitoras y el papel terapéutico potencial que pueden jugar las células madre pluripotentes inducidas en la generación y desarrollo del tejido graso.

ADIPOGÉNESIS

Existe escasa información disponible sobre la formación del TAB y TAP durante el desarrollo embrionario. En roedores, el TAB no se puede detectar macroscópicamente durante la embriogénesis y se desarrolla después del nacimiento, primero en los depósitos perigonádicos y subcutáneos, y sólo más tarde en los depósitos abdominales. Diferentes estudios anatómicos macro y microscópicos en embriones - fetos porcinos y humanos indican que la formación del TAB comenzaría antes del nacimiento en ambas especies⁷⁻⁸. En los seres humanos, los primeros "lóbulos grasos" aparecen en la región cefálica, alrededor de las 14-16 semanas de embarazo. Luego aparecen progresivamente en tronco y extremidades, y a las 28 semanas puede detectarse TAB en todos los sitios viscerales y subcutáneos⁹.

Se ha descrito que el TAP se desarrolla antes del TAB durante la embriogénesis y que puede identificarse fácilmente luego del nacimiento tanto en roedores como en seres humanos, en particular en la región interescapular, donde es innervado por el sistema nervioso simpático (Figura 2). Hasta hace muy poco tiempo se suponía que el TAP involucionaba durante la infancia hasta desaparecer

completamente en los adultos humanos mientras que en pequeños mamíferos permanecía como pequeños depósitos para asegurar la termogénesis adaptativa¹⁰⁻¹².



Figura 2. Zona de ubicación de la grasa parda en humanos al nacer.

La adipogénesis se describe como un proceso de dos pasos. En la figura 3 se muestra un resumen de las células y moléculas involucradas en cada uno de los pasos de la adipogénesis. El primer paso consiste en la generación de CPA a partir de células madre mesenquimatosas multipotentes, mientras que el segundo paso implica la diferenciación terminal de estas CPA en adipocitos maduros y

funcionales. La diferenciación de los adipocitos ha sido ampliamente estudiado *in vitro*^{13,14}. En contraste, los mecanismos que conducen a la formación de células madre mesenquimatosas multipotentes y CPA son desconocidos. Del mismo modo, el origen embrionario de células madre mesenquimatosas multipotentes y el linaje adipocito sigue siendo poco claro. Los resultados de esos estudios se han visto obstaculizados por la falta de marcadores de superficie celular específicos para identificar y aislar células madre mesenquimatosas multipotentes y CPA *in vivo*.

Los adipocitos, al igual que otros tipos de células mesenquimatosas, generalmente derivan del mesodermo, pero durante el desarrollo de los vertebrados superiores, el mesodermo no es la única fuente de células mesenquimales. En la zona de la cabeza, por ejemplo, se ha demostrado que huesos faciales y tejidos conectivos asociados provienen de la cresta neural, una población de células que aparece del neuroectodermo¹⁴.

ADIPOCITOS BLANCO, PARDO Y BEIGE

Hasta hace poco, solo dos tipos principales de células fueron considerados como parte del tejido adiposo de los mamíferos y se identificaron como

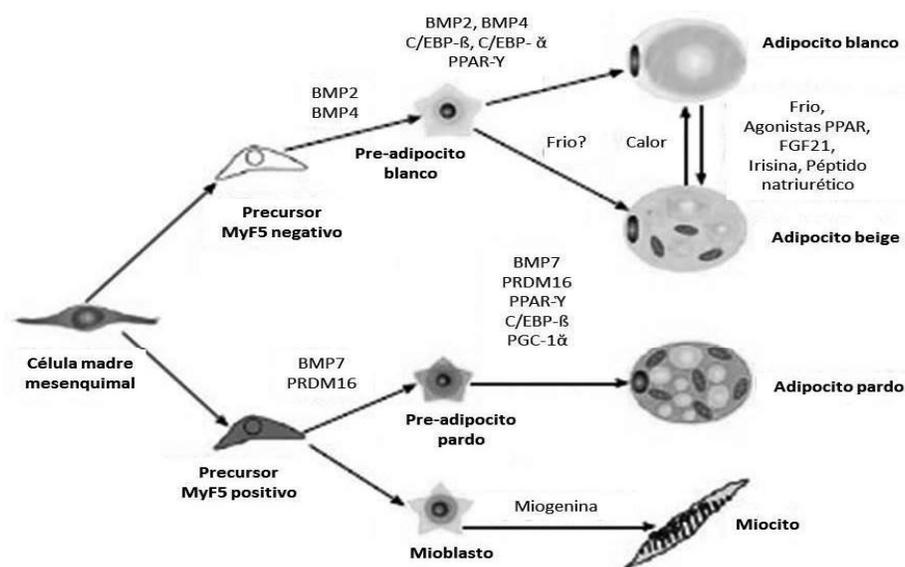


Figura 3. Principales células y moléculas en el proceso de adipogénesis.

adipocitos blancos y pardos. A pesar de que en ambos tipos de tejido se puede acumular una cantidad sustancial de lípidos, cumplen diferentes funciones: almacenamiento de combustible y protección mecánica en el caso del adipocito blanco; disipación de energía y producción de calor en el caso del adipocito pardo. El TAB se distribuye en diferentes depósitos a lo largo del eje corporal, mientras que el TAP tiene una localización mucho más específica. Por ejemplo, el TAP en ratones forma depósitos en la región interescapular y alrededor de la aorta, pero los adipocitos pardos también pueden identificarse como focos intercalados en el músculo esquelético y dentro de los depósitos de TAB subcutáneos y retroperitoneales¹⁵. En humanos adultos, se pueden identificar depósitos pequeños de TAP en el área cervical-supraclavicular, que son similares a los depósitos en roedores¹⁶.

Varios estudios han informado de la existencia de un tercer tipo de células adiposas, el adipocito pardo dentro del TAB, denominado "beige". Al igual que en el TAP, la selección de los adipocitos beige dentro del TAB es un proceso bidireccional que es inducido por estímulos termogénicos fisiológicos como ejercicio, estimulación simpática y la microbiota intestinal, así como tratamientos farmacológicos con péptidos natriuréticos, péptido similar al glucagón tipo 1, ácidos biliares, irisina, agonistas beta-adrenérgicos o tiazolidindiona^{1,17}. El desarrollo de células beige dentro del TAB se conoce como el "bronceamiento" de este y puede observarse mediante análisis histológico que demuestra un mayor número de adipocitos portadores de gotas lipídicas multiloculares características dispersos dentro del depósito de TAB^{1,18}.

Hay dos moléculas fundamentales para que se cumpla este proceso. El receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma, que es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos y es un requisito previo para la diferenciación de adipocitos marrones y blancos⁶. También se ha establecido que el receptor activado del proliferador peroxisoma gamma coactivador-1

alfa desempeña un papel crucial en la biogénesis en diversos tejidos, sin embargo, se descubrió originalmente en adipocitos pardos como un asociado de unión al receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma. En el TAB, regula la expresión de genes termogénicos después de la estimulación con frío¹⁴.

Estas células beige presentan expresión genética similar a la de los adipocitos pardos típicos. Estos hallazgos indican que los adipocitos pardos, que residen como focos intercalados dentro del depósito de TAB, son convertidos a células beige. Sin embargo, a pesar de sus similitudes con el TAP, los adipocitos beige tienen patrones de expresión genética específicos que son diferentes de los adipocitos blancos y pardos y son capaces de producir neuregulina 4, adiponectina, interleucina 6, triyodotironina y factor 21 de crecimiento de trofoblastos¹⁸. El perfil de expresión genética demostró que la expresión de *Zic1* era bastante específica del TAP, mientras que *Hoxc9* era específica de los adipocitos beige y *Tcf21* de los adipocitos blancos¹⁹. En un estudio independiente, también identificaron *Tmem26*, *Cd137* y *Tbx1* como marcadores específicos para células beige, lo que sugiere que los adipocitos pardo y beige muestran una respuesta selectiva a factores específicos de diferenciación como *Bmp7* (una mioquina derivada del músculo esquelético)¹⁸.

CÉLULAS MADRES PLURIPOTENTES Y GENERACIÓN DE ADIPOCITOS

Las células madre pluripotentes inducidas (CMPI) surgieron como una fuente ilimitada de adipocitos para tratamiento basado en células autólogas para tratar la obesidad. Los adipocitos generados a partir de estas células pueden mantener sus propiedades funcionales durante semanas después de ser trasplantadas en ratones²⁰. Estos datos revelaron que los adipocitos de CMPI podrían usarse en forma potencial para corregir los parámetros metabólicos en pacientes con diagnóstico de lipodistrofia de diferentes causas²¹.

En estos experimentos, los cultivos diferenciados de CMPI se enriquecieron con adipocitos después

de la inducción adipogénica, pero también contienen varios otros tipos de células que no son deseables para el trasplante, incluyendo CMPI indiferenciadas que pueden formar teratomas. Esto indica que se requiere la purificación de los adipocitos productos de las CMPI y con alta capacidad adipogénica antes de proponer un enfoque terapéutico basado en estas células^{21,22}.

Se han desarrollado varios procedimientos para generar adipocitos pardos funcionales a partir de las CMPI usando un cóctel hematopoyético para inducir la diferenciación de estas células²². Los adipocitos pardos derivados de esta manera fueron capaces de mejorar la tolerancia a la glucosa después del trasplante en ratones. Esto indica que las CMPI podrían ser potencialmente utilizadas para generar adipocitos pardos con propiedades terapéuticas. También se han podido generar adipocitos pardos y blancos puros a partir de CMPI, pero sólo luego de la transducción con genes claves para la adipogénesis²³. La necesidad de modificar genéticamente los adipocitos producto de las CMPI para generar adipocitos ilustra claramente el bajo potencial adipogénico de estas células²⁰⁻²².

ADIPOGÉNESIS DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS DE ADIPOCITOS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (CMPI)

Se ha descrito la limitada capacidad de las CMPI derivadas de tejidos mesenquimales para lograr la diferenciación adipocitaria, una característica que se ha observado en diferentes investigaciones, pero que ha sido escasamente estudiada²⁴. Las razones de esta condición son aún desconocidas y dificultan la utilidad de estas células tanto en la investigación básica como en la terapia celular. Algunos autores afirman que la baja capacidad de diferenciación se limita a la adipogénesis, ya que las células mesenquimales derivadas de CMPI son capaces de diferenciarse en números elevados en linajes como los condrogénicos y osteogénicos²⁵⁻²⁷.

Es improbable que la baja capacidad adipogénica de las CMPI se deba al método utilizado para su derivación. De hecho, existen dos enfoques principales para diferenciar las células madre pluripotentes en progenitores adipocíticos. Una estrategia implica la formación del cuerpo embrionario donde los cultivos en suspensión permiten que las células madre pluripotentes formen estructuras tridimensionales llamadas cuerpo embrionario. Este paso, modela el desarrollo embrionario in vitro con la transformación de las células en las tres capas germinales primarias. Los cuerpos embrionarios se siembran sobre placas de cultivo y después de una etapa de proliferación, las células en crecimiento se mantienen en un medio de cultivo específico para células mesenquimales. Posteriormente, las células adherentes muestran una morfología similar a los fibroblastos y adquieren marcadores mesenquimatosos específicos^{28,29}. Una estrategia alternativa implica la diferenciación directa de células madre pluripotentes sin el paso de cuerpo embrionario³⁰. Otra versión de este protocolo se basa en la diferenciación espontánea de células madre pluripotentes en células mesenquimales, en las cuales se observó un bajo potencial adipogénico utilizando esta técnica³¹. Las células mesenquimales derivadas de diferentes líneas de CMPI de varios donantes usando diferentes procedimientos de derivación, tienen características adipogénicas similares^{30,31}.

El potencial de baja diferenciación no se limita solo a las CMPI. Las células mesenquimales derivadas de células madres embrionarias humanas también muestran las mismas características, descartando así la posibilidad de que la baja capacidad adipogénica de los adipocitos derivados de CMPI pudiese ser debida al proceso de reprogramación o algún mecanismo epigenético³¹.

Varias hipótesis podrían explicar la baja capacidad adipogénica de los adipocitos derivados de CMPI en comparación con las CPA maduras. La hipótesis con mayor fuerza propone que los factores o condiciones de cultivo necesarios para inducir la diferenciación de los adipocitos de las CPA derivados de tejidos de adultos y de células similares en el embrión podrían ser diferentes³².

La baja capacidad adipogénica de los adipocitos derivados de células madres pluripotentes inducidas fue reportada inicialmente en 2011³³. Allí se observó que el tejido adiposo epididimario, que experimenta desarrollo postnatal en el ratón, está compuesto de células progenitoras multipotentes pero carece de capacidad adipogénica *in vitro*. En contraste con las células derivadas de otras zonas, las células de grasa epididimaria requieren condiciones de cultivo tridimensionales y un microambiente diferente para lograr la diferenciación. Estos resultados demuestran que el microambiente tiene un papel crítico en la diferenciación, que podría diferir entre células adultas y embrionarias. Esto fue confirmado por una investigación que logró generar en forma selectiva células progenitoras de adipocitos blancos y pardos a partir de CMPI específicas³⁴. Posteriormente, se han identificado un conjunto de factores, incluyendo factores angiogénicos, capaces de controlar y dirigir la diferenciación de CMPI específicas para el TAP a valores similares al del tejido adiposo humano adulto derivado de CPA pardos³⁵. En conjunto, estos datos resaltan que es necesario un microambiente específico para activar la adipogénesis de CMPI de adipocitos pardos y abre nuevas oportunidades para desarrollar estrategias alternativas para contrarrestar la obesidad.

ORÍGEN DE CÉLULAS PROGENITORAS DE ADIPOCITOS PARDOS EN HUMANOS

El conocimiento del origen y desarrollo de las diferentes CPA es fundamental para comprender la diversidad del tejido adiposo. La información de las herramientas de rastreo de linaje es que los adipocitos blanco, pardo y beige se generan a partir de células que tienen múltiples orígenes. Se ha propuesto inicialmente que el adipocito pardo clásico se origina de un precursor que expresa el factor 5 regulador miogénico 5 (Myogenic factor 5, Myf-5)³⁶. Los adipocitos blancos y beige serían Myf5 negativos. Sin embargo, otros estudios revelaron que todos los linajes de adipocitos también provienen de CPA Myf5 positivos o negativos^{37,38}, por lo que se ha propuesto que

una sub-población de adipocitos beige deriva de células musculares lisas³⁹.

Otra investigación demostró que los adipocitos blancos tienen dos orígenes embrionarios en roedores dependiendo de su localización corporal: neuroectodermo y mesodermo⁴⁰. Se considera que los adipocitos que derivan de las células madres mesenquimales surgen solo del mesodermo³⁹.

Sin embargo, durante el desarrollo de los vertebrados superiores, el mesodermo no es la única fuente de las células mesenquimales en la capa germinal. En la región de la cabeza, por ejemplo, se ha demostrado que los huesos faciales derivan de la cresta neural (CN), una población de células que nace del neuroectodermo. Después del cierre del tubo neural, las células de la CN sufren transición epitelio-mesenquimal y migran a diversas regiones del embrión en desarrollo, donde se diferencian en varios tipos celulares. En la cabeza y el cuello también se producen precursores mesenquimales que se diferencian en células del tejido conectivo⁴¹. La adipogénesis *in vitro* de las células madres embrionarias de ratón proporcionó un primer modelo para investigar estos primeros pasos del desarrollo del adipocito y reveló hechos sorprendentes con relación a la ontogenia de estas células en la CN, conocidas por generar células neuronales y células gliales.

En el sistema de células madres embrionarias de ratón, la generación de adipocitos depende de la exposición temprana y transitoria al ácido retinoico y el posterior tratamiento con factores adipogénicos convencionales, y fue el primer intento de aclarar los eventos subyacentes a la formación de derivados mesenquimatosos en células madres embrionarias tratadas con ácido retinoico. Posteriormente se examinó la expresión de varios marcadores mesodérmicos y mesenquimales en las células madres embrionarias tempranas y se demostró que el tratamiento con ácido retinoico produjo una marcada disminución en varios marcadores mesodérmicos, así como la supresión de la formación de cardiomiocitos. También se ha demostrado que los marcadores *sox9*, *sox10*, *foxd3* y *runx2* desempeñan un importante papel en la formación de la CN y en la condensación

mesenquimal, y son reguladas en forma positiva tras el tratamiento con ácido retinoico⁴². Estos datos sugieren que neuroectodermo / CN es la principal fuente de células mesenquimales por parte de las células madres embrionarias de ratón tratados con ácido retinoico.

Para comprobar esta hipótesis, se verificó si los adipocitos se podían obtener de células de CN utilizando el rastreo de linaje en ratón. Este estudio reveló la presencia de adipocitos derivados de CN en depósitos adiposos craneofaciales. Por el contrario, no se detectaron adipocitos derivados en depósitos adiposos corporales, incluidos tejido subcutáneo, perirrenal, periepididimal e interscapular⁴³. Estos datos proporcionan información relevante sobre la morfogénesis del linaje de los adipocitos y demuestran que durante el desarrollo normal, un subconjunto de adipocitos en la región craneofacial proviene del CN y no del mesodermo. El papel de la ácido retinoico en estos primeros pasos del desarrollo de los adipocitos en ratones aún debe ser demostrado *in vivo*. Si se ha demostrado que este es necesario para la diferenciación en adipocitos de las células de la CN cefálica en el desarrollo de embriones de pez cebra⁴⁴.

Está bien documentado que los tejidos adiposos tienen impactos diferentes sobre las complicaciones metabólicas de la obesidad y posee signos distintivos del gen para su desarrollo, lo que sugiere que estos orígenes pueden contribuir en las propiedades y funciones de los adipocitos^{45,46}. Por lo tanto, los estudios sobre los orígenes de adipocitos abren al menos dos preguntas: si los adipocitos de diferentes orígenes tiene un desarrollo funcionalmente diferente, y cuál es el origen de los adipocitos en los seres humanos. Dado que el trazado del linaje es imposible de realizar en los seres humanos, sólo la expresión de marcadores específicos podría utilizarse para proponer un origen embrionario de muestras humanas. Se ha demostrado que la expresión de PAX3 está asociada con el desarrollo de la CN en seres humanos y que se mantendría en células mesenquimales⁴⁷⁻⁴⁸. El PAX3 representaría un marcador único para establecer el destino de las células de la CN en los seres humanos. Los

adipocitos pardos de CMPI específicas expresan PAX3 en la CN. La expresión de PAX3 se mantiene en humanos adultos y el análisis de microarreglos reveló que su expresión marca en forma preferente los depósitos de tejido adiposo que expresan la proteína desacoplante-1 localizados en la cara⁴⁹. En conjunto, estos informes sugieren que los adipocitos pardos humanos se originan en la cresta neural.

CONCLUSIÓN

La adipogénesis de las CMPI humanas es una nueva área que permite comprender cómo se generan las células adiposas pardas que disipan la energía. La comprensión completa de las señales que rigen la generación y la diferenciación de las células PAX3+ durante el desarrollo de CMPI podría abrir nuevas oportunidades para conocer mejor la ontogenia de los adipocitos pardos en humanos y desarrollar estrategias alternativas para contrarrestar la obesidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee P, Werner CD, Kebebew E, Celi FS. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:170-176.
2. Roberts-Toler C, O'Neill BT, Cypess AM. Diet-induced obesity causes insulin resistance in mouse brown adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1765-1770.
3. Gunawardana SC, Piston DW. Insulin-independent reversal of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice with brown adipose tissue transplant. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E1043-E1055.
4. Martins FF, Bargut TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Thermogenesis, fatty acid synthesis with oxidation, and inflammation in the brown adipose tissue of ob/ob (-/-) mice. *Ann Anat* 2017;210:44-51.
5. Min SY, Kady J, Nam M, Rojas-Rodriguez R, Berkenwald A, Kim JH, Noh HL, Kim JK, Cooper MP, Fitzgibbons T, Brehm MA, Corvera S. Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med* 2016;22:312-318.
6. Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:9-15.

7. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:241-250.
8. Hausman GJ, Richardson RL. Adipose tissue angiogenesis. *J Anim Sci* 2004;82:925-934.
9. Cho KH, Lee HS, Katori Y, Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Abe S. Deep fat of the face revisited. *Clin Anat* 2013;26:347-356.
10. Oelkrug R, Polymeropoulos ET, Jastroch M. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. *J Comp Physiol B* 2015;185:587-606.
11. Ahima RS. Editorial: Unlocking Therapeutic Potential of Brown Fat. *Mol Endocrinol* 2016;30:275-277.
12. Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Metab* 2010;11:253-256.
13. Laudes M. Role of WNT signalling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. *J Mol Endocrinol* 2011;46:R65-R72.
14. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol* 2013;92:229-236.
15. Aldiss P, Davies G, Woods R, Budge H, Sacks HS, Symonds ME. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2017;228:265-274.
16. Shao X, Shao X, Wang X, Wang Y. Characterization of brown adipose tissue 18F-FDG uptake in PET/CT imaging and its influencing factors in the Chinese population. *Nucl Med Biol* 2016;43:7-11.
17. Sun L, Trajkovski M. MiR-27 orchestrates the transcriptional regulation of brown adipogenesis. *Metabolism* 2014;63:272-282.
18. Schulz TJ, Huang P, Huang TL, Xue R, McDougall LE, Townsend KL, Cypess AM, Mishina Y, Gussoni E, Tseng YH. Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat. *Nature* 2013;495:379-383.
19. de Jong JM, Larsson O, Cannon B, Nedergaard J. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E1085-E1105.
20. Dave S, Kaur NJ, Nanduri R, Dkhar HK, Kumar A, Gupta P. Inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis and lipolysis by stem bromelain in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One* 2012;7:e30831.
21. Noguchi M, Hosoda K, Nakane M, Mori E, Nakao K, Taura D, Yamamoto Y, Kusakabe T, Sone M, Sakurai H, Fujikura J, Ebihara K, Nakao K. In vitro characterization and engraftment of adipocytes derived from human induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 2013;22:2895-2905.
22. Nishio M, Saeki K. Differentiation of human pluripotent stem cells into highly functional classical brown adipocytes. *Methods Enzymol* 2014;537:177-197.
23. Ahfeldt T, Schinzel RT, Lee YK, Hendrickson D, Kaplan A, Lum DH, Camahort R, Xia F, Shay J, Rhee EP, Clish CB, Deo RC, Shen T, Lau FH, Cowley A, Mowrer G, Al-Siddiqi H, Nahrendorf M, Musunuru K, Gerszten RE, Rinn JL, Cowan CA. Programming human pluripotent stem cells into white and brown adipocytes. *Nat Cell Biol* 2012;14:209-219.
24. Wang Y, Liu J, Tan X, Li G, Gao Y, Liu X, Zhang L, Li Y. Induced pluripotent stem cells from human hair follicle mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev* 2013;9:451-460.
25. Xu C, Jiang J, Sottile V, McWhir J, Lebkowski J, Carpenter MK. Immortalized fibroblast-like cells derived from human embryonic stem cells support undifferentiated cell growth. *Stem Cells* 2004;22:972-980.
26. Drissi H, Gibson JD, Guzzo RM, Xu RH. Derivation and Chondrogenic Commitment of Human Embryonic Stem Cell-Derived Mesenchymal Progenitors. *Methods Mol Biol* 2015;1340:65-78.
27. Boyd NL, Nunes SS, Jokinen JD, Krishnan L, Chen Y, Smith KH, Stice SL, Hoying JB. Microvascular mural cell functionality of human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells. *Tissue Eng Part A* 2011;17:1537-1548.
28. Li O, Tormin A, Sundberg B, Hyllner J, Le Blanc K, Scheding S. Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stroma cells (hES-MSCs) engraft in vivo and support hematopoiesis without suppressing immune function: implications for off-the shelf ES-MSC therapies. *PLoS One* 2013;8:e55319.
29. Domev H, Amit M, Laevsky I, Dar A, Itskovitz-Eldor J. Efficient engineering of vascularized ectopic bone from human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A* 2012;18:2290-2302.
30. Kang R, Zhou Y, Tan S, Zhou G, Aagaard L, Xie L, Bünger C, Bolund L, Luo Y. Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells retain adequate osteogenicity and chondrogenicity but less adipogenicity. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:144.

31. Diederichs S, Tuan RS. Functional comparison of human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal cells and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from the same donor. *Stem Cells Dev* 2014;23:1594-1610.
32. Hafner AL, Dani C. Human induced pluripotent stem cells: A new source for brown and white adipocytes. *World J Stem Cells* 2014;6:467-472.
33. Han J, Lee JE, Jin J, Lim JS, Oh N, Kim K, Chang SI, Shibuya M, Kim H, Koh GY. The spatiotemporal development of adipose tissue. *Development* 2011;138:5027-5037.
34. Mohsen-Kanson T, Hafner AL, Wdziekonski B, Takashima Y, Villageois P, Carrière A, Svensson M, Bagnis C, Chignon-Sicard B, Svensson PA, Casteilla L, Smith A, Dani C. Differentiation of human induced pluripotent stem cells into brown and white adipocytes: role of Pax3. *Stem Cells* 2014;32:1459-1467.
35. Hafner AL, Contet J, Ravaud C, Yao X, Villageois P, Suknuntha K, Annab K, Peraldi P, Binetruy B, Slukvin II, Ladoux A, Dani C. Brown-like adipose progenitors derived from human induced pluripotent stem cells: Identification of critical pathways governing their adipogenic capacity. *Sci Rep* 2016;6:32490.
36. Hondares E, Rosell M, Díaz-Delfín J, Olmos Y, Monsalve M, Iglesias R, Villarroya F, Giral M. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) induces PPAR γ coactivator 1 α (PGC-1 α) gene expression and contributes to thermogenic activation of brown fat: involvement of PRDM16. *J Biol Chem* 2011;286:43112-42122.
37. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:340-351.
38. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Guertin DA. Emerging Complexities in Adipocyte Origins and Identity. *Trends Cell Biol* 2016;26:313-326.
39. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, Zeng X, Roh HC, Kong X, Rao RR, Lou J, Lokurkar I, Baur W, Castellot JJ Jr, Rosen ED, Spiegelman BM. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab* 2014;19:810-820.
40. Billon N, Dani C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. *Stem Cell Rev* 2012;8:55-66.
41. Shellard A, Mayor R. Chemotaxis during neural crest migration. *Semin Cell Dev Biol* 2016;55:111-118.
42. Freyria AM, Courtes S, Mallein-Gerin F. Differentiation of adult human mesenchymal stem cells: chondrogenic effect of BMP-2. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56:326-333.
43. Coelho-Aguiar JM, Le Douarin NM, Dupin E. Environmental factors unveil dormant developmental capacities in multipotent progenitors of the trunk neural crest. *Dev Biol* 2013;384:13-25
44. Li N, Kelsh RN, Croucher P, Roehl HH. Regulation of neural crest cell fate by the retinoic acid and Pparg signalling pathways. *Development* 2010;137:389-394.
45. Tchkonina T, Lenburg M, Thomou T, Giorgadze N, Frampton G, Pirtskhalava T, Cartwright A, Cartwright M, Flanagan J, Karagiannides I, Gerry N, Forse RA, Tchoukalova Y, Jensen MD, Pothoulakis C, Kirkland JL. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E298-E307.
46. Brune JE, Kern M, Kunath A, Flehmig G, Schön MR, Lohmann T, Dressler M, Dietrich A, Fasshauer M, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M, Klöting N. Fat depot-specific expression of HOXC9 and HOXC10 may contribute to adverse fat distribution and related metabolic traits. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:51-59.
47. Kinikoglu B, Kong Y, Liao EC. Characterization of cultured multipotent zebrafish neural crest cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014;239:159-168.
48. Avery J, Dalton S. Methods for derivation of multipotent neural crest cells derived from human pluripotent stem cells. *Methods Mol Biol* 2016;1341:197-208.
49. Kim B, Lee B, Kim MK, Gong SP, Park NH, Chung HH, Kim HS, No JH, Park WY, Park AK, Lim JM, Song YS. Gene expression profiles of human subcutaneous and visceral adipose-derived stem cells. *Cell Biochem Funct.* 2016;34:563-571.

DIABETES EN LOS ANDES DE VENEZUELA ¿HAY MAYOR O MENOR PREVALENCIA EN LA REGIÓN? RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EVESCAM

Juan P. González-Rivas¹, María M. Infante-García¹, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis², Mariflor Vera³, Eunice Ugel⁴, Maritza Duran⁵, Maria Ines Marulanda^{6,7}, Ramfis Nieto-Martínez⁸.

¹Clínica de Estudios Cardiometabólicos los Andes, Mérida, Venezuela. ²Escuela de Medicina, Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela. ³Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-epidemiológica (Lab-MICE), Escuela de Medicina, Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela. ⁴Unidad de Investigación de Salud Pública, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Escuela de Medicina, Universidad Centro-Occidental “Lisandro Alvarado”, Barquisimeto, Venezuela. ⁵Departamento de Medicina Interna, Clínica Ávila, Caracas, Venezuela. ⁶Endocrinos Asociados de Florida, Departamento de Investigación, Orlando, Florida, USA. ⁷Departamento de Medicina Interna, Universidad de Carabobo y Centro Médico “Guerra Mendez”, Valencia, Venezuela. ⁸Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad Centro-Occidental “Lisandro Alvarado” y Unidad Cardiometabólica 7, Barquisimeto, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 12-20

Título corto de encabezado: Diabetes en los Andes de Venezuela

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de diabetes en adultos de la región de los Andes de Venezuela.

Métodos: Durante 2015 – 2016, 418 sujetos con ≥ 20 años fueron seleccionados por un muestreo aleatorio estratificado polietápico de 5 poblaciones de la región de los Andes. A cada participante se le aplicó un cuestionario estándar, se tomaron medidas antropométricas y se realizaron análisis bioquímicos.

Resultados: Un 66% fueron mujeres y el 17,5% provenientes del área rural. Los hombres presentaron mayor edad y glucemia en ayunas que las mujeres ($p < 0,05$). Los sujetos del área urbana presentaron valores más elevados de glucemia en ayunas y post carga que los del área rural ($p = 0,003$). La prevalencia cruda de diabetes fue 16,5% (IC 95%: 12,9-20,0), hombres 19,0% (12,5-25,4) y mujeres 15,4% (11,1-19,6), siendo menor en la zona rural (6,9% [1,0-12,7]) que en la zona urbana (18,8% [14,6-22,9]) ($p = 0,013$). La prevalencia cruda de prediabetes fue 19,7% (15,8-23,5), hombres 23,3% (16,3-30,2) y mujeres 18,5% (13,9-23,0). La prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo fue 12,3% (9,1-15,4); hombres 13,9% (8,2-19,5) y mujeres 10,7% (7,0-14,3). El desconocimiento de diabetes fue más bajo en el área rural que la urbana (1,4% [1,3-4,1] vs. 26,6% [21,9-31,2]; respectivamente; $p < 0,001$), y 2,3 veces más frecuente en hombres que en mujeres ($p < 0,05$). El 18% de los sujetos conocidos como diabéticos no estaban recibiendo tratamiento.

Conclusión: Se observó una elevada prevalencia de diabetes en la región de los Andes de Venezuela, más elevada que en estudios anteriores.

Palabras Clave: Prevalencia; Diabetes; Venezuela; Rural; Urbano.

Artículo recibido en: Agosto 2017. Aceptado para publicación en: Noviembre 2017.

Dirigir correspondencia a: Juan P. González-Rivas. Email: juanpongalezr@hotmail.com

DIABETES IN THE ANDES OF VENEZUELA. IS THERE HIGHER OR LOWER PREVALENCE IN THE REGION? PRELIMINARY RESULTS OF THE EVESCAM STUDY

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of diabetes in adults in the Andes region of Venezuela.

Methods: During 2015-2016, 418 subjects with ≥ 20 years were randomly selected by a multistage cluster sampling in five populations in the Andes. A standard questionnaire was applied, anthropometric, and biochemical values were obtained from each subject.

Results: A 66% were women and 17.5% from rural area. Men were older and with higher fasting blood glucose than women ($p < 0.05$). Subjects in urban areas presented higher fasting and post load blood glucose than those in rural area ($p = 0.003$). The crude prevalence of diabetes was 16.5% (CI 95%: 12.9-20.0), men 19.0% (12.5-25.4) and women 15.4% (11.1-19.6); lower in rural (6.9% [1.0-12.7]) than urban areas (18.8% [14.6-22.9]) ($p = 0.013$). The crude prevalence of prediabetes was 19.7% (15.8-23.5), men 23.3% (16.3-30.2) and women 18.5% (13.9-23.0). The age and sex-standardized diabetes prevalence was 12.3% (9.1-15.4); men 13.9% (8.2-19.5) and women 10.7% (7.0-14.3). Unknown diabetes was lower in rural area than urban area (1.4% [1.3-4.1] vs. 26.6% [21.9-31.2]; respectively $p < 0.001$), and 2.3 more frequent in men than women ($p < 0.05$). The 18% of those subjects with known diabetes were not under treatment.

Conclusion: An elevated prevalence of diabetes in the Andes region of Venezuela was observed, higher than previous studies.

Keywords: Prevalence; Diabetes; Venezuela; Rural; Urban; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La diabetes y sus complicaciones imponen una pesada carga en los sistemas de salud pública mundial^{1,2}. La diabetes representó en 2013 la 12va causa de años de vida con discapacidad ajustada (DALYs -disability-adjusted life years-suma de años vividos con incapacidad y años de vida perdidos)³ y fue la 17ma causa de muerte globalmente⁴. En Venezuela, la diabetes es la quinta causa de muerte⁵, y junto con la enfermedad cardiovascular, la principal causa de DALYs⁶.

Se estima que la prevalencia global de diabetes se incrementó de 4,3% a 9,0% en hombres y de 5,0% a 7,9% en mujeres desde 1980 a 2014, lo que representa que el número de adultos con diabetes aumentó de 108 a 422 millones⁷. El crecimiento y envejecimiento de la población fueron responsables del 39,7% de dicho cambio, el restante valor estuvo dado por un aumento de la prevalencia y la interacción entre estos factores⁷.

Una revisión que incluyó los estudios de prevalencia de diabetes en Venezuela publicados hasta 2014, la prevalencia ponderada de diabetes entre 6807 sujetos evaluados durante los años 2006 a 2010 fue de 7,7% y la prevalencia de prediabetes de 11,2%⁸. En esta revisión, dos estudios de la región de los Andes fueron incluidos, la prevalencia cruda de diabetes en la zona del Páramo en 8,6%⁹, y la prevalencia en una zona urbana de Mérida (parroquia Ejido) 14,9%, realizados durante 2006 y 2010, respectivamente⁸.

Sin embargo, para el momento, ningún estudio ha evaluado de forma representativa la región de los Andes, desconociéndose la prevalencia actual de diabetes, prediabetes, el porcentaje de diabetes desconocida, de tratamiento y control de los sujetos diabéticos. El Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM), es el primer muestreo nacional llevado a cabo en Venezuela, su objetivo fue determinar la prevalencia de los factores de riesgo cardiometabólico y estilo

de vida en la población venezolana. El objetivo de este reporte es presentar los resultados del EVESCAM de la región de los Andes de Venezuela, específicamente la prevalencia de diabetes y sus características en las cinco poblaciones evaluadas y así conocer si la prevalencia de diabetes en la región ha incrementado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y Población

El diseño, muestreo e implementación del estudio han sido descritos previamente^{10,11}. Brevemente, el EVESCAM fue un estudio poblacional, observacional, transversal y de muestreo por conglomerados, diseñado para evaluar la salud cardiometabólica de sujetos seleccionados de ≥ 20 años entre julio de 2014 y enero de 2017.

El tamaño mínimo de la muestra se calculó utilizando la fórmula de muestreo aleatorio para grandes poblaciones, considerando una muestra suficiente para detectar la condición menos prevalente en Venezuela (prevalencia ponderada de diabetes de 7,7%)¹². Se estableció un nivel de confianza del 95%, un error máximo admisible de 1,55%, y una tasa de respuesta de 70%, la muestra final esperada a reclutar fue de 4,200, un total de 525 sujetos por región. Se eligieron veintitrés ciudades de las ocho regiones, una a cuatro ciudades por región. Cada ciudad fue estratificada por los municipios. Se seleccionaron al azar dos municipios de cada ciudad, dos parroquias de cada municipio y, finalmente, dos localidades de cada parroquia que fue el conglomerado o grupo. Después de seleccionar, el mapa y el censo de cada lugar fueron necesarios para delimitar las calles o bloques, y para elegir al azar los hogares para visitar. En la región los Andes se evaluaron 5 poblaciones, desde noviembre de 2015 hasta marzo de 2016 en el Estado Mérida: La Venta (rural - Páramo), el Llano y Belén (urbano - centro de la ciudad de Mérida) y Tovar (urbano); en el Estado Trujillo, la Mesa (urbano). La tasa de respuesta fue 76,6%, (418 sujetos evaluados de 546 reclutados, urbanos 82,5% y rurales 17,5%). Se incluyeron a todos los sujetos mayores de 20

años que se encontraban en las casas seleccionadas y firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres embarazadas y sujetos con incapacidad para mantenerse de pie o comunicarse verbalmente. El protocolo de estudio fue diseñado acorde con la declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Nacional de Bioética (CENABI) de Venezuela. El presente reporte está presentado acorde a las recomendaciones STROBE (The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)¹³.

Datos Bioquímicos

Las muestras de sangre se recogieron en cada sitio según el protocolo estandarizado. La sangre en ayunas se tomó poco después de la llegada al centro de evaluación, y se realizó una segunda toma 2 horas después de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 75 g. Las muestras de sangre fueron centrifugadas durante 15 minutos a 3000 rpm y luego congeladas se enviaron al laboratorio central almacenadas a -40°C para su análisis.

Definición de Variables

Diabetes se estableció si la glucosa plasmática en ayunas fue ≥ 126 mg/dL o ≥ 200 mg/dL luego de un TTOG de 75 g o si señaló auto reporte de diabetes¹⁵. Prediabetes se estableció si la glucosa plasmática en ayunas estaba ≥ 100 mg/dL y <126 mg/dL o luego de un TTOG de 75 g entre ≥ 140 mg/dL y 199 mg/dL¹⁵. Se definió a sujetos en tratamiento como el porcentaje de sujetos que señalaron padecer de diabetes y estar recibiendo actualmente tratamiento hipoglucemiante oral o insulina. Diabetes desconocida se estableció como el porcentaje de sujetos que desconocía padecer diabetes luego de ser diagnosticado con las pruebas de laboratorio. Diabetes controlada se definió como el porcentaje de sujetos con auto reporte de diabetes que estaban recibiendo tratamiento y tenían una glucemia en ayunas < 110 mg/dL¹⁶ (control estricto) o < 130 mg/dL¹⁵ (control menos estricto). El antecedente de diabetes gestacional se determinó como todas aquellas mujeres no diabéticas que señalaron

haber presentado diabetes solamente durante el embarazo.

Análisis de Datos

Todos los datos fueron calculados usando el programa SPSS 20 (IBM corp. Released 2011. Armonk, NY: USA). Todas las variables continuas fueron inicialmente analizadas con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables fueron presentadas como medias \pm error estándar de la media y sus diferencias fueron medidas con la prueba-t de Student. Las tasas fueron mostradas como porcentaje e intervalo de confianza (IC) de 95%. El test de chi-cuadrado fue utilizado para establecer la diferencia de las variables categóricas. Debido a que el porcentaje de valores perdidos fue $<1\%$ se realizó el análisis sin ningún ajuste o evaluación para los datos perdidos. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Para realizar la comparación con otras estimaciones globales de la diabetes se llevó a cabo la estratificación directa de la edad y el sexo utilizando la población mundial de la Organización Mundial de la Salud¹⁷.

RESULTADOS

Población estudiada

Un 60% de los sujetos fueron mujeres y el 17% provenientes del área rural. Los hombres presentaron mayor edad y mayores valores de glucemia en ayunas que las mujeres ($p < 0,05$) (Tabla I). Los sujetos del área urbana presentaron valores más elevados de glucemia en ayunas ($p=0,003$) y glucemia post carga ($p= 0,003$) que los del área rural, quienes presentaron la menor edad ($p=0,027$). Cuando se caracterizó a los sujetos acorde a la población evaluada (Tabla II), los sujetos de la comunidad de la Venta, Páramo, fueron los de menor edad ($p=0,035$) y con menores valores de glucemia en ayunas ($p= 0,018$) y glucemia post carga ($p=0,012$). En el Llano, Mérida Capital y Tovar, Estado Mérida, presentaron glucemias en ayunas y post carga más elevadas ($p < 0,05$).

Antecedentes personales de Diabetes

El 12,2% (9,0-15,3) de la población estudiada reportó antecedente personal de diabetes con una media de $10 \pm 1,33$ años de diagnóstico. Esta prevalencia fue el doble en el área urbana en comparación con el área rural (Tabla III). Un 18% de los sujetos conocidos como diabéticos no estaban recibiendo tratamiento hipoglucemiante oral ni insulina. Cuando se evaluó el control glucémico de los sujetos con diabetes conocida acorde a la glucemia en ayunas solo un 35,4% (30,8-39,9) se encontró controlado de forma estricta ($< 110\text{mg/dL}$) y la mitad de forma menos estricta ($< 130\text{mg/dL}$) (Tabla III).

Prevalencia de Diabetes y Prediabetes

La prevalencia cruda de diabetes fue de 16,5% (12,9-20,0), tres veces más elevada en el área urbana que en la rural ($p= 0,013$) (Tabla III). El 26,1% (21,8-30,3) de los sujetos diabéticos desconocían su condición, hecho que fue 2,3 veces más frecuente en hombres que en mujeres ($p < 0,05$) y sólo se observó en 1,4% (-1,3a4,1) de los sujetos en el área rural. La prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo en la región de los Andes de Venezuela fue de 12,3%, 50% más elevada en el área urbana que en el área rural (Tabla III). Un quinto de la población (19,7% [15,8-23,5]) presentó prediabetes y cuatro pacientes no diabéticos reportaron haber presentado diabetes gestacional (1,4%).

Las características de la diabetes según la población evaluada se resumen en la tabla IV. Un 55,9% de la población evaluada en Tovar, Estado Mérida, presentó alteración de la glucemia (32,4% prediabetes + 23,5% diabetes), más del doble a lo observado en La Venta, Páramo y La Mesa, Trujillo. Adicionalmente, en Tovar, sólo 55,9% sujetos conocidos como diabéticos estaban en tratamiento. Acorde al control glucémico, al analizar los sujetos con control estricto ($< 110\text{mg/dL}$), se encontró que en la población de Tovar seis de cada 10 sujetos diabéticos se encontraban en dicho rango de glucemia, en contraposición, en la población de La Venta y La Mesa, donde sólo

2 de cada diez sujetos diabéticos se encontraban en control estricto. Al flexibilizar el valor de control (< 130 mg/dL) se pudo observar que en la población de La Mesa, Trujillo, solo 30% de los sujetos diabéticos se encontraron en meta.

DISCUSIÓN

Un 16,5% (12,9-20,0) de la población evaluada en la región de los Andes en el estudio EVESCAM presentó diabetes, el triple más frecuente en las zonas urbanas en comparación con la rural. Sólo un quinto de los diabéticos desconocían su condición, situación que fue menos frecuente en las mujeres (17,5%) que en los hombres (40,5%) y casi nulo (1,4%) en la población rural. A pesar de que el 18% de los diabéticos conocidos no se encontraban recibiendo tratamiento, más de la mitad mostró un adecuado control de glucemia en ayunas (< 130 mg/dL). Esta paradoja fue especialmente evidente en la población de Tovar, en donde, el 40% de la población diabética no estaba recibiendo tratamiento y el 60% presentó glucemia en ayunas menor a 110 mg/dL. Un 26,1% (21,8-30,3) de los evaluados cursó con prediabetes, siendo el tripe más frecuente en las poblaciones de Belén y Tovar ($\approx 30\%$), en comparación con la Mesa (9,2%). Al ajustar por edad y sexo la prevalencia de diabetes en la región fue de 12,3% (9,1-15,4) y de prediabetes fue 16,9% (13,3-20,4).

Al comparar con los datos que se recolectaron en el año 2006 en una población rural del páramo de los Andes en el estudio VEMSOLS (Estudio Venezolano de Obesidad, Síndrome Metabólico y Estilo de Vida)⁹, la prevalencia de diabetes permanece relativamente sin cambios y con tendencia a la reducción en estas zonas rurales (8,5% VEMSOLS-2006 y 6,9% EVESCAM-2015). Igualmente, en el estudio VEMSOLS, se evaluó una población urbana en 2010, parroquia Ejido, Mérida ciudad, encontrándose una prevalencia de diabetes de 14,9%, considerablemente más baja a la observada en las zonas urbanas evaluadas por el EVESCAM en 18,8%, lo que señala una posible tendencia al incremento en la prevalencia de diabetes en las poblaciones urbanas de la región.

Nieto-Martínez y col.⁸ en una revisión que incluyó los estudios de prevalencia de diabetes en Venezuela diseñados con un muestreo aleatorio, evaluó un total de 6.807 sujetos de nueve estudios, que abarcaban cuatro de las ocho regiones de Venezuela, publicados durante los años 2005 a 2010; la prevalencia ponderada de diabetes entre los estudios fue de 7,7%, lo que señalaría un aumento de 59% en comparación con la prevalencia ajustada de diabetes para la región de los Andes (12,3%).

La prevalencia mundial ajustada por edad y sexo se estimó en 8,4% para el 2014⁷, considerablemente más baja a lo observado en nuestro estudio (12,3%). La Federación Internacional de Diabetes (IDF –International Diabetes Federation) estimó para el 2015 que la región de Centro y Sur América presentaba una prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo de 9,6% (8,2% – 11,5%), representando 29,6 (25,2 - 35,5) millones de adultos con diabetes en la región y se esperaba que aumentara a 9,7% (8,2% - 11,7%). Sin embargo, acorde al presente resultado, estas cifras pudieran estar subestimando considerablemente la carga que representa actualmente la diabetes en la región.

La prevalencia de diabetes y prediabetes fue mayor en la zona urbana que la rural. Este hallazgo es consistente con otros reportes^{18,19}. En múltiples regiones, el entorno urbano pudiera condicionar un estilo de vida que incrementa el riesgo para desarrollar diabetes²⁰.

El presente reporte muestra un óptimo nivel de conocimiento de la diabetes en los sujetos evaluados (73,1%), muy por encima al nivel estimado globalmente por la IDF para el 2015 (53,5%)²⁰. El alto porcentaje de conocimiento de la diabetes en la población rural de este estudio (98,6%) pudo estar condicionado por ser una población pequeña, con baja rotación de habitantes, en donde el personal de salud del ambulatorio local cuenta con un censo detallado de todos los habitantes de su área de influencia.

La IDF estimó para el 2015 que aproximadamente el 16,2% de las mujeres embarazadas presentaron

Tabla I. Características generales de los sujetos según género y población rural-urbano de la Región de los Andes, Venezuela. Estudio EVESCAM

Localidad	Hombres	Mujeres	Rural	Urbano	Total
n (%)	142(34,0)	276(66,0)	73(17,4)	345(82,6)	418(100)
Edad (años)*†	53,6 ± 1,43	49,8 ± 0,96	47,2 ± 1,81	51,9 ± 0,89	51,1 ± 0,80
Glucemia en ayunas (mg/dL)†	102,1 ± 2,37	99,4 ± 2,02	90,9 ± 2,36	102,5 ± 1,83	100,9 ± 1,56
Glucemia post carga (mg/dL)†	105,9 ± 4,62	105,4 ± 2,45	92,6 ± 3,33	108,9 ± 2,62	105,6 ± 2,22
Familiar cond diabetes (%)	48,6 (40,3-56,8)	61,6 (55,8-67,3)	61,6 (50,4-72,7)	56,1 (50,8-61,3)	57,2 (52,4-61,9)

Los datos continuos están representados como medias ± error estándar de la media.

Las tasas como porcentaje (95% intervalo de confianza).

*Diferencias entre género usando t de student ($p < 0,05$).

†Diferencias entre rural y urbano usando t de student ($p < 0,05$).

Tabla II. Características generales de los sujetos según la población evaluada de la Región de los Andes, Venezuela. Estudio EVESCAM

Localidad	La Venta	Belén	El Llano	Tovar	La Mesa
n (%)	73(17,5)	116(27,8)	71(17,0)	34(8,1)	124(29,6)
Edad (años) *	47,2 ± 1,81	54,2 ± 1,54	52,4 ± 1,88	52,7 ± 2,87	49,3 ± 1,51
Glucemia. ayunas (mg/dL)†	90,9 ± 2,36	103,0 ± 2,36	104,0 ± 4,40	108,7 ± 6,49	98,3 ± 3,55
Glucemia post carga (mg/dL)‡	92,6 ± 3,33	107,0 ± 3,14	111,9 ± 5,66	121,0 ± 11,3	104,2 ± 4,84
Familiar con diabetes (%)	61,6 (50,4-72,7)	62,1 (53,2-70,9)	63,4 (52,1-74,6)	50,0 (33,1-66,8)	48,4 (39,6-57,2)

Los datos continuos están representados como medias ± error estándar de la media.

Las tasas como porcentaje (95% intervalo de confianza).

Diferencias entre poblaciones evaluadas usando ANOVA: * $p=0,035$; † $p=0,018$; ‡ $p=0,012$.

hiperglucemia en el embarazo, de las cuales el 85,1% fueron diagnosticadas como diabetes gestacional²⁰. En el presente reporte el 1,4% de las mujeres no diabéticas refirieron haber presentado diabetes durante el embarazo. Su presencia aumenta el riesgo de complicaciones gestacionales y durante el parto, así como, la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para la madre y el hijo²¹.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE–American Association of Clinical Endocrinologist)¹⁶ recomienda que todo paciente con reciente diagnóstico de DM2 o hiperglucemia leve debe iniciar cambios de estilo vida y monoterapia, de preferencia tratamiento con metformina, otras alternativas aceptadas son los agonistas de GLP-1, inhibidores del GLP-2, inhibidores del DPP-4 y Tiazolinedionas. Igualmente, para la Asociación Americana

de Diabetes (ADA – American Diabetes Association)¹⁵, la metformina es el tratamiento de elección como monoterapia en todo paciente recién diagnosticado. A pesar de esto, en este reporte se pudo observar que el 18% de los sujetos diabéticos conocidos se encontraban sin tratamiento hipoglucemiante, hecho que puede incrementar el riesgo de aparición de complicaciones relacionadas a la diabetes. A pesar de ello, un alto porcentaje de sujetos presentó un adecuado valor de glucemia en ayunas: 35,4% ≤ 110 mg/dL y 56,2% ≤ 130 mg/dL. Las guías actuales de la AACE/ACE¹⁶ y ADA¹² señalan que las metas de glucemia y HbA1C requieren un balance entre la edad, comorbilidades y riesgo de hipoglucemia, basado en que el control óptimo y estricto de la glucemia conlleva a una reducción en el riesgo de aparición y progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía. Sin embargo, en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk

Tabla III. Antecedentes y prevalencia de diabetes y prediabetes según género y población rural-urbano de la Región de los Andes, Venezuela. Estudio EVESCAM

	Hombres	Mujeres	Rural	Urbano	Total
Antecedentes Personales de Diabetes					
Antecedente de diabetes (%)	11,3 (6,0-16,5)	12,7 (8,7-16,6)	6,8 (1,0-12,5)	13,8 (10,1-17,4)	12,2 (9,0-15,3)
Años con diabetes	10,8 ± 1,76	9,8 ± 1,80	15,2 ± 6,89	9,59 ± 0,35	10,1 ± 1,33
En tratamiento actual (%)	81,4 (75,0-87,8)	82,7 (78,2-87,1)	80,9 (71,8-89,2)	79,7 (75,4-83,9)	82,0 (78,3-85,6)
Diabetes controlada < 110mg/dL (%)	37,5 (29,5-45,4)	34,4 (28,8-40,0)	20 (10,8-29,1)	37,2 (32,1-42,3)	35,4 (30,8-39,9)
Diabetes controlada < 130mg/dL (%)	68,8 (61,1-76,4)	50 (44,1-55,9)	60 (48,7-71,2)	55,8 (50,5-61,0)	56,2 (51,4-60,9)
Prevalencias No Ajustadas de Diabetes y Prediabetes					
Prevalencia cruda de diabetes (%)*	19,0 (12,5-25,4)	15,4 (11,1-19,6)	6,9 (1,0-12,7)	18,8 (14,6-22,9)	16,5 (12,9-20,0)
Diabetes desconocida (%) †	40,5 (32,4-48,5)	17,5 (13,0-21,9)	1,4 (-1,3-4,1)	26,6 (21,9-31,2)	26,1 (21,8-30,3)
Prevalencia de prediabetes (%)	23,3 (16,3-30,2)	18,5 (13,9-23,0)	16,7 (8,1-25,2)	20,5 (16,2-24,7)	19,7 (15,8-23,5)
Prevalencia Ajustada por Edad y Sexo de Diabetes y Prediabetes					
Prevalencia de diabetes ajustada	13,9 (8,2-19,5)	10,7 (7,0-14,3)	8,5 (2,1-14,9)	12,5 (9,0-15,9)	12,3 (9,1-15,4)
Prevalencia de prediabetes ajustada	18,5 (12,1-24,8)	15,4 (11,1-19,6)	14,9 (6,7-23,0)	16,6 (12,6-20,5)	16,9 (13,3-20,4)

Los datos continuos están representados como medias ± error estándar de la media.

Las tasas como porcentaje (95% intervalo de confianza).

*Diferencias entre rural y urbano usando Chi-cuadrado (p= 0,013).

†Diferencias entre hombre y mujer (p < 0,05) y entre rural y urbano (p < 0,001) usando Chi-cuadrado.

Tabla IV. Antecedentes y prevalencia de diabetes y prediabetes según las poblaciones evaluadas de la Región de los Andes, Venezuela. Estudio EVESCAM

Localidad	La Venta	Belén	El Llano	Tovar	La Mesa
Antecedentes Personales de Diabetes					
Antecedente de diabetes (%)	6,8 (1,0-12,5)	14,7 (8,2-21,1)	17,1 (8,3-25,8)	14,7 (2,8-26,6)	9,7 (4,4-14,9)
Años con diabetes	15,2 ± 6,89	13,0 ± 2,66	9,7 ± 2,16	10,7 ± 4,04	4,9 ± 1,12
En tratamiento actual (%)	80,9 (71,8-89,9)	93,9 (89,5-98,2)	74,3 (64,1-84,4)	59,9 (43,4-76,3)	83,5 (76,9-90,0)
Diabetes controlada < 110mg/dL (%)	20 (10,8-29,1)	37,5 (28,6-46,3)	41,7 (30,2-53,1)	60 (43,5-76,4)	20 (12,9-27,0)
Diabetes controlada < 130mg/dL (%)	60 (48,7-71,2)	62,5 (53,6-71,3)	66,7 (55,7-77,6)	60 (43,5-76,4)	30 (21,9-38,0)
Prevalencias No Ajustadas de Diabetes y Prediabetes					
Prevalencia cruda de diabetes (%)	6,9 (1,0-12,7)	17,9 (10,9-24,8)	21,4 (11,8-30,9)	23,5 (9,2-37,7)	16,1 (9,6-22,5)
Diabetes desconocida (%)	1,4 (-1,3-4,1)	17,9 (10,9-24,8)	20,1 (10,7-29,4)	37,4 (21,1-53,6)	39,8 (31,1-48,4)
Prevalencia cruda de prediabetes (%) *	16,7 (8,1-25,2)	27,7 (19,5-35,8)	17,1 (8,3-25,8)	32,4 (16,6-48,1)	9,2 (4,1-14,2)

Los datos continuos están representados como medias ± error estándar de la media.

Las tasas como porcentaje (95% intervalo de confianza).

*Diferencias entre poblaciones usando Chi-cuadrado (p= 0,005).

in Diabetes)²² donde participaron sujetos de edad avanzada, con largo tiempo de la enfermedad, alto riesgo de enfermedad cardiovascular y HbA1C >8,5%, que fueron asignados a tratamiento intensivo, mostraron un aumento de la mortalidad. Este aumento de la mortalidad se observó en pacientes que mantuvieron una HbA1C >7% a pesar de la terapia intensiva, mientras que en el grupo estándar, la mortalidad fue mayor en los sujetos con HbA1C < 7% y HbA1C > 8%²³. En adultos con reciente diagnóstico de diabetes y una HbA1C entre 6% y 7% sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular ni riesgo de hipoglucemia u otras consecuencias, implementar tratamiento intensivo puede reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares²⁴. Un rango más amplio de HbA1C puede ser aceptado en pacientes de mayor edad y con riesgo elevado de hipoglucemia^{5,16}.

El hecho de reportar sólo una región del estudio EVESCAM limitó el tamaño de la muestra, haciendo que diferencias observables entre las poblaciones, por ejemplo, diferencias rural-urbanas y diferencias entre géneros, no aparezcan estadísticamente significativas, sin embargo, dan luz sobre lo que puede reflejar el resultado nacional del estudio. Otra limitación relacionada al tamaño de la muestra es no poder realizar el análisis de los factores de riesgo relacionados con la diabetes en la región de los Andes. Para una adecuada evaluación del control de la diabetes se recomienda utilizar el valor de HbA1c, el cual no estuvo disponible para el estudio, por ende, sólo pudimos contar con la glucemia en ayunas en los sujetos con diabetes como un subrogado para la evaluación del control de la diabetes. La mayor fortaleza del presente manuscrito radica en poder reportar con detalle el diagnóstico situacional de salud relacionado con la diabetes en la región de los Andes de Venezuela.

En conclusión, un 16,5% de la población adulta de los Andes evaluada en el estudio EVESCAM para 2015-2016 padece de diabetes y 19,7% prediabetes, impresionando un aumento en su prevalencia en las zonas urbanas pero no así en la zona rural. Las prevalencias ajustadas por edad y sexo (diabetes 12,3% y prediabetes 16,9%)

representan que para el 2015 cerca de 750.000 adultos padecían alteraciones de la glucemia en una población de apenas 3 millones de adultos, muy por encima a lo estimado para el continente. Futuros reportes del EVESCAM permitirán esclarecer los elementos que conllevan a esta elevada prevalencia de diabetes y prediabetes.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay relevantes conflictos de interés que declarar.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la directiva y los miembros de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna por su continua colaboración y apoyo. El EVESCAM fue parcialmente financiado por Laboratorio Novartis y por donaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-149.
2. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:56-4.
3. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, Abraham JP, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145-91.
4. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
5. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuarios de Mortalidad 1990 al 2012. República Bolivariana de Venezuela. Available online: <http://www.mpps.gob.ve/> (Accessed on 7 of september 2015).
6. World Health Organization (WHO). Venezuela (Bolivarian Republic of): WHO statistical profile 2015. Available online: <http://www.who.int/countries/ven/en/>

- Accessed on Jan 2017.
7. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (González-Rivas J.; Nieto-Martínez, R.; Imperia B.,; study group members). *Lancet* 2016;387:1513-1530.
 8. Nieto-Martínez R, Gonzalez-Rivas JP, Lima-Martinez M, Stepenka V, Risquez A, Mechanick JI. Diabetes Care in Venezuela. *Ann Glob Health* 2015;81:776-791.
 9. González-Rivas JP, Nieto-Martínez RE, Molina de González Méndez T, García RJ, Ugel E, Osuna D. Prevalencia de síndrome metabólico, obesidad y alteración de la glucemia en ayunas en adultos del páramo del Estado Mérida, Venezuela (estudio VEMSOLS). *Med Interna (Caracas)* 2012;28:26267.
 10. Nieto-Martínez R, Marulanda MI, Ugel E, Duran M, González-Rivas J, Patiño M, López-Gómez L, Monsalve P, Marcano H, Barengo N, Aschner P, Flórez H. Venezuelan Study of Cardio-metabolic Health (EVESCAM): General Description and Sampling. *Med Interna* 2015;31:102 -111.
 11. Nieto-Martínez R, Marulanda MI, González-Rivas JP, Ugel E, Durán M, Barengo N, Aschner P, Patiño M, López Gómez L, Monsalve P, Marcano H, Florez H. Cardio-Metabolic Health Venezuelan Study (EVESCAM): Design and implementation. *Invest Clin* 2017;58:56-69.
 12. Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda M, Marchetti A, Hegazi R, Mechanick J. Transcultural diabetes nutrition algorithm (tDNA): Venezuelan application. *Nutrients* 2014;6:1333-1363.
 13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
 14. Méndez-Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y humana. Método de Graffar modificado. *Arch Venez Puer Pediatr* 1986;49:93-104.
 15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -2017. *Diabetes Care* 2017;40:S48-S56.
 16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-238.
 17. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization; 2001. Acceso en noviembre 2017. Disponible en <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
 18. Balde NM, Diallo I, Balde MD, Barry IS, Kaba L, Diallo MM, Kake A, Camara A, Bah D, Barry MM, Sangare-Bah M, Maugendre D. Diabetes and impaired fasting glucose in rural and urban populations in Futa Jallon (Guinea): prevalence and associated risk factors. *Diabetes Metab* 2007;33:114-120.
 19. Supiyev A, Kossumov A, Kassenova A, Nurgozhin T, Zhumadilov Z, Peasey A, Bobak M. Diabetes prevalence, awareness and treatment and their correlates in older persons in urban and rural population in the Astana region, Kazakhstan. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;112:6-12.
 20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Accessed on Jan-2017. Available online <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html> 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
 21. Shen GX, Shafer LA, Martens PJ, Sellers E, Torshizi AA, Ludwig S, Phillips-Beck W, Heaman M, Prior HJ, McGavock J, Morris M, Dart AB, Campbell R, Dean HJ. Does first nations ancestry modify the association between gestational diabetes and subsequent diabetes: a historical prospective cohort study among women in Manitoba, Canada. *Diabet Med* 2016;33:1245-1252.
 22. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
 23. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC, Jr., Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-990.
 24. UKPDSa. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.

PERFIL ERITROCITARIO DE ÁCIDOS GRASOS, ÍNDICE OMEGA-3 Y MARCADORES DE LIPOPEROXIDACIÓN EN ESCOLARES DE CLASE MEDIA Y EN POBREZA CRÍTICA, DE LA CIUDAD DE VALENCIA-VENEZUELA

Nelina Ruiz-Fernández^{1,2}, Jhon Jesús², Virgilio Bosch³.

¹Departamento de Morfofisiopatología, Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela. ²Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVENUT), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela. ³Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 21-33

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el perfil eritrocitario de ácidos grasos (AGs) y el índice omega-3 en un grupo de escolares de clase media (CM) y en pobreza crítica (PC), y establecer si las diferencias en los marcadores de lipoperoxidación según estrato socioeconómico se mantienen después de ajustar por el perfil de AGs.

Métodos: Estudio analítico-transversal, no experimental. Muestra conformada por 42 escolares (7-9 años) de CM (n=21) y en PC (n=21) según método de Graffar-Méndez Castellanos, que asistieron a escuelas públicas de Valencia, Venezuela, durante 2005-2007. Se determinó el perfil de ácidos grasos en eritrocitos, y en plasma sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, susceptibilidad de oxidación in vitro de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad, LDL oxidada circulante in vivo (LDLox) y perfil lipídico. Se calcularon relaciones y sumatorias de AGs, índice omega-3 (%ácido eicosapentaenoico+%ácido docosahexaenoico), LDLox/colesterol total, LDLox/LDLcolesterol y LDLox/HDLcolesterol.

Resultados: El porcentaje de ácido eicosapentaenoico fue significativamente mayor en los niños en PC. El índice omega-3 fue bajo (< 4%) en 88% de los niños, sin asociación con el estrato socioeconómico. El porcentaje de ácido eláidico (trans) fue < 1%. Las relaciones n-6/n-3, 20:4n-6/20:5n-3, 20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3) y los índices LDLox/colesterol total y LDLox/LDLcolesterol fueron significativamente mayores en los niños de CM; la diferencia en el índice LDLox/LDLcolesterol se mantuvo independientemente del porcentaje de ácido láurico.

Conclusión: El perfil eritrocitario de AGs de los escolares estudiados mostró diferencias por estratificación socioeconómica. Los niños de CM presentaron mayor oxidación in vivo de la LDL independientemente de su perfil de AGs eritrocitarios.

Palabras clave: Ácidos grasos; eritrocitos; ácido eicosapentaenoico; ácidos docosahexaenoicos, índice omega-3; niño; Venezuela.

Artículo recibido en: Enero 2017. Aceptado para publicación en: Noviembre 2017.
Dirigir correspondencia a: Nelina Ruiz-Fernández. E-mail: nruiz@uc.edu.ve

ERYTHROCYTE FATTY ACID PROFILE, OMEGA-3 INDEX AND LIPOPEROXIDATION MARKERS IN SCHOOL CHILDREN OF MIDDLE-CLASS AND CRITICAL POVERTY OF VALENCIA, VENEZUELA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the erythrocyte fatty acid profile and omega-3 index in a group of middle-class and critical poverty children, and to establish whether the differences in lipoperoxidation markers according to socioeconomic stratum maintained after adjusting for the fatty acid profile.

Methods: Analytical-transversal, non-experimental study. The sample consisted of 42 children (7-9 years old) of middle-class (n = 21) and critical poverty (n = 21) according to the Graffar-Méndez Castellanos method, attending public schools located in Valencia, Venezuela during 2005-2007. The fatty acid profile in erythrocytes and plasma reactive substances to thiobarbituric acid, susceptibility of low and very low density lipoproteins to oxidation in vitro, circulating oxidized LDL (oxLDL) and lipid profile were determined. The ratios and summation of fatty acids, omega-3 index (% eicosapentaenoic acid+% docosahexaenoic acid), oxLDL/total cholesterol, oxLDL/LDL cholesterol and oxLDL/HDL cholesterol were calculated.

Results: The percentage of eicosapentaenoic acid was significantly higher in critical poverty children. The omega-3 index was low (<4%) in 88% of children, without association with the socioeconomic stratum. The percentage of elaidic acid (trans) was below 1%. The n-6/n-3 fatty acids ratio, the 20:4n-6/20:5n-3 and 20:4 n-6/(20:5n-3+22:6 n-3) ratios, oxLDL/total cholesterol and oxLDL/LDL cholesterol indices were significantly higher in middle-class children; the difference in the oxLDL/LDL cholesterol index remained independent of the lauric acid percentage.

Conclusion: The erythrocyte fatty acid profile of studied children showed differences by socioeconomic stratification. Middle-class children had increased in vivo oxidation of LDL regardless of their erythrocyte fatty acid profile.

Keywords: Fatty acids; erythrocytes; eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acids; omega-3 index; child; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Una dieta balanceada en grasas es vital no solo para asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo del niño sino su salud cardiovascular como adulto. Las recomendaciones nutricionales internacionales prestan especial atención a la calidad o composición de la grasa consumida, en términos de los tipos específicos de ácidos grasos (AGs) ingeridos. En tal sentido, la ingesta a largo plazo de AGs poliinsaturados (AGPIs) omega-3, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), se asocia a menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, mejor respuesta inmunitaria, desarrollo mental y comportamiento¹. La suplementación de AGs omega-3 durante la infancia ha obtenido resultados prometedores para la función cognitiva

y endotelial, presión arterial y obesidad².

La evaluación de la ingesta dietética es siempre inexacta por lo que la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura indica que es necesario obtener información específica, en función de la edad, sobre el estado de los AGs y con base a marcadores biológicos¹. El perfil eritrocitario de AGs es un biomarcador aceptado del estatus de los AGs y su ingesta dietaria a largo plazo, pues las membranas celulares de los hematíes se enriquecen con AGs no sólo durante su maduración como reticulocitos en la médula ósea sino también a través de intercambio directo con el plasma durante sus 120 días de vida³.

El perfil eritrocitario de AGs no solo consiste en el porcentaje individual que cada AG representa del

total. Existen diversas sumatorias y relaciones que se pueden calcular a partir de dichos porcentajes para evaluar integralmente su estatus. En los últimos años ha cobrado interés la sumatoria del contenido total de EPA y DHA en los glóbulos rojos, también conocida como índice de omega-3. Dicho índice fue originalmente propuesto en 2004 por Harris⁴ como un factor de riesgo para muerte por enfermedad cardíaca coronaria. Posteriormente, el mismo autor sugirió que se considerara no solo como biomarcador de ingesta sino también como factor de riesgo y blanco de terapia⁵. En niños no existen datos amplios sobre este indicador. En escolares británicos de 7 a 9 años de edad, Montgomery y col.⁶ demostraron una asociación positiva de este índice con la capacidad de lectura y memoria, mientras que se asoció negativamente a los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Por su parte, Parletta y col.⁷ observaron en una muestra de niños australianos de 3 a 17 años, que la sumatoria EPA+DHA se correlacionó positivamente con la atención y negativamente con los síntomas de espectro autista y del síndrome de hiperactividad y déficit de atención.

Los AGs insaturados presentes en las membranas celulares y lipoproteínas plasmáticas son susceptibles al fenómeno conocido como peroxidación lipídica, provocado por especies reactivas de oxígeno. La modificación oxidativa de los AGPIs de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) provoca que sean captadas incontroladamente por los macrófagos de la intima arterial originándose células espumosas^{8,9}. Dicho paso es clave en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, un proceso que se inicia tempranamente desde la infancia en todos los humanos⁸.

Al considerar que los AGs insaturados son sustratos oxidables y que la dieta constituye su principal vía de ingreso al organismo, es posible plantear potenciales diferencias en el perfil de AGs eritrocitarios, índice omega-3 y marcadores de peroxidación lipídica según la estratificación social. El estrato socioeconómico (ESE) condiciona fuertemente la ingesta dietética de los

individuos, no solo implícitamente a través del poder adquisitivo, sino por el nivel educacional al cual se asocia, estableciéndose una compleja relación entre dieta, ESE y ciertas enfermedades. En países de altos ingresos existe una asociación inversa entre ESE y riesgo cardiovascular; en países de bajos y medianos ingresos, la asociación es directa, aunque al elevarse su riqueza comienza a replicarse el patrón observado en los países de altos ingresos¹⁰. Sin embargo, cabe señalar que los datos son escasos y no siempre coincidentes.

Nuestro grupo de trabajo en una investigación dirigida a caracterizar el balance prooxidante-antioxidante en una muestra de escolares de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo, demostró niveles mayores de lipoperoxidación en los niños de clase media respecto de los niños en pobreza crítica¹¹. Con el fin de profundizar en el conocimiento sobre el rol de la estratificación socioeconómica durante la infancia, el presente estudio exploró si el perfil eritrocitario de AGs y el índice omega-3 difirieron según el ESE, y si las posibles variaciones de los marcadores de peroxidación lipídica con el ESE se mantienen después de ajustar por el perfil de AGs, en una submuestra de los escolares de clase media y en pobreza crítica anteriormente estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio analítico correlacional, de tipo transversal de campo no experimental. La muestra estuvo conformada por 42 niños que formaron parte de un estudio previo en el que se caracterizaron indicadores de peroxidación lipídica y antioxidante enzimáticos y no enzimáticos; fue un grupo de escolares de 7, 8 y 9 años que asistieron a unidades educativas públicas ubicadas en el municipio de Naguanagua de la Gran Valencia, Edo. Carabobo, durante los periodos escolares 2005-2006 y 2006-2007; los detalles del protocolo de estudio aplicado incluyendo población, criterios de inclusión/exclusión y selección de la muestra a partir de la cual se escogió la submuestra del presente trabajo han sido detallados previamente¹¹. La submuestra se seleccionó al azar cuidando que quedaran representados por igual cada grupo

etario y los dos ESE estudiados (clase media= 21 niños y pobreza crítica= 21 niños). Se cumplieron todos los acuerdos de la Declaración de Helsinki vigentes para el momento de la ejecución de la evaluación, obteniéndose consentimiento informado de los padres y representantes de los niños y el asentimiento de cada niño en relación a su participación en el estudio. Los detalles de la investigación y objetivos fueron informados y aprobados por los directores de las escuelas.

Brevemente, el protocolo comprendió la aplicación de una encuesta a los padres para conocer datos personales, biomédicos y socioeconómicos relevantes, evaluación antropométrica mediante peso, talla y el cálculo del índice de masa corporal y toma de muestra de sangre venosa previo ayuno de 12 horas y cena ligera para realizar la evaluación de parámetros de laboratorio. El estrato socioeconómico se estableció según el Método de Graffar-modificado para Venezuela por Hernán Méndez Castellano¹².

Análisis del laboratorio

Mediante centrifugación por 10 min a 1000 g se separaron el plasma y el paquete globular, el cual fue lavado tres veces con solución salina fisiológica, cuidando de eliminar completamente después de cada lavado el sobrenadante y la capa superficial del paquete globular a fin de asegurar la extracción de cualquier elemento diferente a glóbulos rojos. Una alícuota de glóbulos rojos fue almacenada a -20°C hasta el posterior análisis del perfil de AGs. En el plasma se realizó la determinación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico o TBARS, susceptibilidad de oxidación *in vitro* de las lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y de la concentración de LDL oxidada circulante *in vivo* (LDLox), colesterol total (CT), triglicéridos (TGL), colesterol unido a LDL (LDLc) y a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La metodología analítica para los marcadores de lipoperoxidación y lípidos sanguíneos fue descrita anteriormente¹¹. Se calcularon los siguientes indicadores a partir de los mismos: LDLox/CT, LDLox/LDLc y LDLox/HDLc.

Para la determinación del perfil de AGs, alícuotas de 500 µL de glóbulos rojos fueron tratadas con 1,3 µL de metanol, se colocaron en baño de agua y sonicada a 35KHZ, 120 Watts, por 20 min¹³. Las proteínas precipitadas se separaron por centrifugación a 3000 g/20min a 4°C. El sobrenadante contenido de los glicerofosfolípidos fue transferido a un frasco ámbar y se agregó 50 µL de una solución de metóxido de Na 25% por peso en metanol (#156256 Sigma-Aldrich) para transesterificar los AGs. La reacción se detuvo a los 4 min con 150 µL de HCl 3M en metanol. Los metil-ésteres de AGs se extrajeron dos veces con 600 µL de hexano, preservándose a 4°C para el análisis cromatográfico que se realizó en la sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela.

La separación de los AGs se llevó a cabo en un cromatógrafo AGILENT modelo 6890 Series Plus, con una columna capilar de cianopropil (fase estacionaria), dimensión 60 m x 0,25 mm x 250 µm. El gas transportador fue el helio. La temperatura del inyector y detector fue de 250°C y 280°C, respectivamente. El aumento de temperatura del horno se programó de la siguiente forma: 120°C por un minuto, 10°C por min hasta alcanzar 175°C durante 10 minutos, 5°C por minuto hasta 210°C durante 5 minutos y 5°C por minuto hasta 230°C por 5 minutos. Los metil-ésteres de AGs en las muestras se identificaron por comparación con los tiempos de retención de una mezcla estándar de metil-ésteres de AGs (Sigma-Aldrich #1819) y las concentraciones relativas de los AGs identificados fueron calculadas con base al área del pico de cada AG y el área total de los picos de todos los AGs (expresadas como porcentajes), empleando para ello el programa Agilent Chem Station, USA. Otros trabajos presentan valores expresados en mol%, como el de Bosch y col.¹⁴, sin embargo, ambas expresiones generan datos cuya diferencia entre sí es pequeña.

Se calcularon sumatorias y relaciones a partir de los porcentajes individuales de los AGs identificados, con el fin de obtener una evaluación integral del perfil de AGs. El índice omega-3 (%EPA+%DHA) se categorizó como “alto o

cardio-protector” cuando fue $\geq 8\%$, “intermedio” entre 4% y 8% y “bajo” cuando se ubicó por debajo de 4%⁵.

Análisis Estadístico

Empleando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 se calcularon mediana, media y desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas, para describir las variables estudiadas. Se empleó la prueba de t-student no pareada o prueba de Mann-Whitney, según el caso, para comparar los promedios de las variables estudiadas según género y estrato socioeconómico. La prueba de Chi-cuadrado para asociar las frecuencias de las variables categorizadas con el estrato socioeconómico. Se realizó un análisis de correlación, a través de los coeficientes de Pearson y Spearman según el caso, para hallar los ítems del perfil de AGs asociados a los marcadores de peroxidación evaluados. Se realizó un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) para establecer si las diferencias que se observaron en los marcadores de peroxidación lipídica según el

ESE se mantenían al ajustar por los ítems del perfil de AGs correlacionados con dichos marcadores. Todos los datos fueron probados para conocer si siguieron la distribución normal, utilizando para ello la prueba de Shapiro Wilk. Se consideró $p < 0,05$ como nivel de significancia.

RESULTADOS

La muestra de 42 niños mostró una edad promedio de $8,0 \pm 0,8$ años. La Tabla I presenta la distribución del grupo evaluado de acuerdo a edad y sexo así como los parámetros generales de laboratorio en el grupo total y según estrato socioeconómico, sin diferencias significativas entre los estratos estudiados. También la distribución por grupos de edad fue similar entre sexos ($\chi^2=3,652$; $p=0,161$).

El ácido palmítico (16:0) representó la mayor proporción dentro de la familia de los AGs saturados, seguido por el ácido esteárico (18:0). Dentro de la familia de los monoinsaturados el ácido oleico (18:1n-9) fue el de mayor proporción

Tabla I. Características de los participantes del estudio

Variables	Grupo Total n=42	Estrato Socioeconómico	
		Clase Media n=21	Pobreza Crítica n=21
Edad, n (%)			
7 años	14 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)
8 años	14 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)
9 años	14 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)
Genero, n (%)			
Femenino	19 (45,2)	9 (42,9)	10 (47,6)
Masculino	23 (54,8)	12 (57,1)	11 (52,4)
Peso (kg)	26,8 (27,9 \pm 6,9)	27,5 (29,8 \pm 8,0)	25,2 (26,1 \pm 5,1)
Talla (cm)	128,8 (130,3 \pm 7,9)	131,2 (132,1 \pm 9,0)	127,3 (128,5 \pm 6,4)
IMC (kg/m²)	15,8 (16,3 \pm 2,4)	16,3 (16,8 \pm 2,8)	15,7 (16,0 \pm 1,8)
CT (mg/dL)	129,9 (134,6 \pm 23,7)	129,8 (135,1 \pm 24,0)	130,0 (134,2 \pm 23,9)
TGL (mg/dL)	52,3 (66,2 \pm 31,2)	65,0 (68,7 \pm 30,9)	47,7 (63,6 \pm 32,1)
LDLc(mg/dL)	76,8 (80,3 \pm 22,5)	72,7 (76,0 \pm 20,2)	83,7 (84,5 \pm 24,4)
HDLc(mg/dL)	33,9 (35,0 \pm 8,5)	33,7 (33,1 \pm 6,5)	34,0 (37,0 \pm 9,9)

Las variables antropométricas y de laboratorio se expresan como mediana (media aritmética \pm desviación estándar). Prueba de t-student no pareada o Ude Mann-Whitney, según el caso. IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; TGL: triglicéridos; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

mientras que el ácido linoleico (18:2n-6) y el ácido araquidónico (20:4n-6) representaron el mayor porcentaje dentro de la familia de los poliinsaturados (Tabla II). Los niños en pobreza crítica presentaron porcentajes de ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) significativamente mayores con respecto a los niños de clase media ($p=0,046$) y tendieron a mostrar valores más elevados de ácido docosahexaenoico (22:6n-3), ácido eicosenoico (20:1n-9) y ácido linoleico (18:2n-6).

Las sumatorias y relaciones de los AGs eritrocitarios en el grupo total y según estrato socioeconómico se muestran en la Tabla III. El

índice n-6/n-3 y las relaciones de los productos omega-6/omega-3, tales como 20:4n-6/20:5n-3 y 20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3), fueron significativamente mayores en los niños de clase media. El índice de fluidez de membrana celular ($\Sigma\text{SFA}/(20:5n-3+22:6n-3)$) tendió a ser más elevado en los niños de clase media. La sumatoria total de n-3 ($\Sigma n-3$), el índice omega-3 y la relación 22:6n-3/18:3n-3 tendieron a ser mayores en los niños en pobreza crítica. En 88% de los niños estudiados el índice omega-3 fue bajo ($< 4\%$) mientras que en 12% fue intermedio (4-8%); dicha frecuencia no se asoció a la estratificación socioeconómica.

Tabla I. Porcentaje de ácidos grasos eritrocitarios en la muestra total de escolares y según estrato socioeconómico

Ácido Graso (%)	Grupo Total n=42	Estrato Socioeconómico		
		Clase media n=21	Pobreza crítica n=21	p
12:0	0,05 (0,06±0,07)	0,04 (0,05±0,04)	0,06 (0,08±0,08)	0,143
14:0	0,54 (0,73±0,73)	0,56 (0,60±0,37)	0,51 (0,85±0,97)	0,505
15:0	0,37 (0,50±0,45)	0,37 (0,43±0,23)	0,38 (0,56±0,59)	0,642
16:0	30,50 (30,81±5,02)	31,05 (30,40±5,71)	30,50 (31,22±4,33)	0,990
17:0	0,47 (0,45±0,20)	0,49 (0,44±0,21)	0,44 (0,47±0,21)	0,850
18:0	18,59 (18,46±2,77)	19,25 (19,04±3,03)	18,32 (17,88±2,41)	0,180
20:0	0,01 (0,06±0,15)	0,02 (0,07±0,19)	0,00 (0,04±0,08)	0,382
24:0	0,75 (0,81±0,46)	0,65 (0,72±0,52)	0,95 (0,90±0,38)	0,196
16:1 n-7	0,42 (0,49±0,29)	0,43 (0,49±0,24)	0,42 (0,49±0,34)	0,473
18:1 n-9 (trans)	0,17 (0,18±0,10)	0,17 (0,20±0,12)	0,16 (0,17±0,08)	0,222
18:1 n-9	17,66 (18,91±5,53)	17,88 (19,62±6,66)	16,98 (18,19±4,15)	0,624
20:1 n-9	0,16 (0,15±0,08)	0,14 (0,13±0,08)	0,18 (0,17±0,07)	0,068
18:2 n-6	14,87 (14,78±2,17)	13,93 (14,29±1,83)	15,42 (15,25±2,39)	0,089
18:3 n-6	0,13 (0,21±0,19)	0,13 (0,20±0,15)	0,13 (0,22±0,22)	0,753
20:3 n-6	1,58 (1,46±0,61)	1,56 (1,42±0,67)	1,59 (1,50±0,56)	0,672
20:4 n-6	8,37 (8,07±3,70)	6,75 (7,63±4,20)	9,43 (8,50±3,17)	0,453
18:3 n-3	0,21 (0,26±0,18)	0,19 (0,27±0,23)	0,21 (0,25±0,12)	0,419
20:3 n-3	0,00 (0,02±0,03)	0,00 (0,01±0,02)	0,00 (0,02±0,04)	0,336
20:5 n-3	0,21 (0,21±0,12)	0,16 (0,18±0,14)	0,22 (0,24±0,08)	0,046
22:6 n-3	2,26 (2,28±1,35)	1,69 (1,91±1,26)	2,68 (2,65±1,37)	0,077

Los datos se expresan como mediana (media aritmética±desviación estándar). Prueba t de student no pareada y U de Mann-Whitney, según el caso, para las diferencias entre estratos.

Los índices LDLox/CT y LDLox/LDLc fueron significativamente mayores en los niños de clase media en comparación con aquellos en pobreza crítica. El análisis de correlación reveló que los índices LDLox/CT y LDLox/LDLc únicamente se relacionaron inversamente con el porcentaje de ácido láurico ($r = -0,383$, $p = 0,012$ y $r = -0,353$, $p = 0,022$, respectivamente), por lo que se condujo un análisis MANCOVA introduciendo como covariable dicho porcentaje. Solo la diferencia del índice LDLox/LDLc entre clase media y pobreza crítica se mantuvo al ajustar por el porcentaje de ácido láurico (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Esta investigación mostró la composición eritrocitaria en AGs de un grupo de escolares que asistieron a escuelas públicas ubicadas en Naguanagua, municipio que forma parte de la ciudad de Valencia, Venezuela, para el grupo total y de acuerdo al estrato socioeconómico. Para nuestro conocimiento es el primer estudio que suministra datos del perfil de AGs eritrocitarios en escolares venezolanos aparentemente sanos. La evaluación de prepúberes reduce la confusión asociada a los intensos cambios hormonales que

Tabla III. Sumatorias y relaciones de los ácidos grasos eritrocitarios en la muestra total y según estrato socioeconómico

Sumatoria o Relación	Grupo Total n=42	Estrato socioeconómico		
		Clase media n=21	Pobreza crítica n=21	p
ΣSFA	52,01 (52,20±6,75)	52,29 (52,04±7,72)	51,74 (52,36±5,81)	0,521
ΣUFA	48,07 (47,81±6,75)	47,88 (47,97±7,70)	48,26 (47,65±5,83)	0,521
ΣMUFA	18,30 (19,73±5,69)	18,63 (20,44±6,76)	17,67 (19,02±4,43)	0,606
ΣPUFA	27,49 (28,08±7,59)	26,84 (27,53±8,63)	30,15 (28,63±6,56)	0,458
Σn-9	17,74 (19,06±5,53)	17,98 (19,75±6,67)	17,17 (18,36±4,14)	0,606
Σn-6	24,58 (25,28±6,66)	24,25 (25,09±7,87)	26,49 (25,47±5,38)	0,538
Σn-3	2,74 (2,80±1,39)	1,98 (2,44±1,30)	3,16 (3,16±1,42)	0,092
Índice Omega-3	2,51 (2,49±1,44)	1,80 (2,10±1,36)	2,89 (2,89±1,43)	0,074
PUFA/SFA	0,55 (0,57±0,27)	0,49 (0,57±0,36)	0,57 (0,56±0,17)	0,359
UFA/SFA	0,92 (0,96±0,36)	0,91(0,98±0,47)	0,93 (0,93±0,21)	0,538
n-6/n-3	9,37 (10,83±4,84)	10,79 (12,58±5,82)	8,93 (9,09±2,79)	0,040
20:4n-6/18:2n-6	0,58 (0,53±0,23)	0,49 (0,52±0,27)	0,61 (0,55±0,18)	0,678
20:5n-3/18:3n-3	0,98 (0,96±0,51)	0,81 (0,83±0,56)	1,17 (1,08±0,43)	0,123
22:6n-3/18:3n-3	10,19 (11,06±7,87)	7,92 (9,54±8,60)	13,50 (12,57±6,94)	0,064
20:4n-6/20:5n-3	41,35(42,48±15,80)	55,86 (47,51±15,46)	38,87 (37,46±14,83)	0,038
20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)	3,52 (3,55±0,96)	3,84 (3,94±0,99)	3,35 (3,16±0,75)	0,007
ΣSFA/(20:5n-3+22:6n-3)	21,56 (33,88±28,49)	32,00 (40,59±30,38)	17,35 (27,18±25,42)	0,076

Los datos se expresan como mediana (media aritmética±desviación estándar). Prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney, según el caso, para las diferencias entre estratos. SFA: ácidos grasos saturados; UFA: ácidos grasos insaturados; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados.

Tabla IV. Marcadores de peroxidación lipídica según estrato socioeconómico

Variables	Grupo Total n=42	Estrato Socioeconómico			
		Clase Media n=21	Pobreza Crítica n=21	p*	p**
TBARS(nmol/mL)	0,73 (0,94±0,76)	0,72 (1,04±1,05)	0,84 (0,83±0,24)	0,909	---
LDLox (U/L)	45,4 (45,2±12,0)	45,9 (47,6±7,0)	44,8 (42,7±15,2)	0,159	---
SOVLDL (nmol/mg protein)	4,6 (6,6±5,2)	3,9 (5,8±4,9)	5,9 (7,5±5,4)	0,155	---
SOLDL (nmol/mg protein)	1,1 (1,3±1,4)	1,2 (1,5±1,7)	1,0 (1,1±1,1)	0,208	---
LDLox/CT (U.L ⁻¹ /mg.dL ⁻¹)	0,34 (0,34±0,08)	0,37 (0,36±0,07)	0,34 (0,32±0,09)	0,038	0,125
LDLox/LDLc (U.L ⁻¹ /mg.dL ⁻¹)	0,60 (0,59±0,18)	0,64 (0,59±0,18)	0,52 (0,51±0,14)	0,04	0,010
LDLox/HDLc (U.L ⁻¹ /mg.dL ⁻¹)	1,36 (1,38±0,47)	1,32 (1,49±0,38)	1,37 (1,26±0,53)	0,103	---

Los datos se expresan como mediana (media aritmética±desviación estándar). * p asociada al Prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney, según el caso. ** p asociada al análisis multivariado de covarianza (MANCOVA), ajustado por el porcentaje de ácido láurico (12:0). TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; LDLox: LDL oxidada circulante in vivo; SOVLDL: susceptibilidad a la oxidación in vitro de las lipoproteínas de muy baja densidad; SOLDL: susceptibilidad a la oxidación in vitro de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

surgen con la pubertad. La información aportada podrá servir como referencia para otros estudios similares ya que las muestras analizadas fueron recolectadas entre 2005 y 2007, años en los cuales la situación alimentaria del país pudo ser distinta a la presente. En general, en Latinoamérica existen pocas referencias sobre el perfil poblacional de AGs, sin contar que los procedimientos analíticos, muestras biológicas (suero, eritrocitos, sangre total o células de la mucosa bucal) y forma de expresión de los datos, varían de un estudio a otro. De esta manera, el análisis comparativo de los resultados obtenidos se realiza desde la cautela y a modo exploratorio.

Los AGs saturados constituyeron la mayor proporción de los AGs totales como han reflejado trabajos realizados en adolescentes mexicanos¹⁵, niños españoles¹⁶ y venezolanos, aunque en este último caso con un porcentaje inferior al que encontraron Bosch y col.¹⁴ en células de la mucosa bucal de preescolares de Caracas y Margarita de todos los estratos socioeconómicos, lo cual podría deberse a la dieta o a diferencias constitutivas de las membranas celulares ya que las proporciones de los diversos fosfolípidos pueden variar de una célula a otra. Nuestros escolares presentaron un porcentaje de ácido palmítico más elevado que el

informado en adolescentes mexicanos¹⁵ y niños españoles¹⁶, mientras que la proporción de ácido esteárico, segundo AG saturado más abundante, fue similar.

Por su parte, los AGs monoinsaturados representaron algo menos de la quinta parte de los AGs totales, proporción similar a la observada en niños caraqueños de estrato elevado y medio¹⁴, adolescentes mexicanos¹⁵ y niños españoles¹⁶. El ácido oleico representó casi la totalidad de los AGs monoinsaturados, siendo su porcentaje más elevado en comparación con niños caraqueños y margariteños de todos los estratos socioeconómicos¹⁴ y de otros estudios internacionales¹⁵⁻¹⁸.

Como biomarcador de la ingesta de AGs trans en este trabajo se determinó el ácido eláidico, el principal isómero de AGs trans encontrado en gran cantidad de alimentos procesados industrialmente y que se genera durante la hidrogenación parcial de aceites vegetales. Venezuela no cuenta con una base de datos del contenido de AGs trans de los alimentos más consumidos, sin embargo, un análisis de galletas y mezclas de tortas comerciales demostró un porcentaje de AGs trans tal que permitió declararlas como "libres de grasas trans"

ó "cero trans"¹⁹. Esto último es compatible con la baja proporción de ácido eláidico (< 1%) en los escolares evaluados en esta investigación, la cual también fue similar a la obtenida en niños en todos los estratos de Caracas y Margarita¹⁴ así como de México¹⁵ y España¹⁶, países que si cuentan con disposiciones gubernamentales que limitan el contenido de AGs trans en los alimentos, a diferencia de Venezuela. Incluso el porcentaje de ácido eláidico en los niños de los dos estratos estudiados fue inferior al informado en eritrocitos de niños húngaros por Jakobik y col.²⁰ y ensuero de niños colombianos de 5 a 12 años de diferentes estratos socioeconómicos por Baylin y col.²¹; al igual que en el presente estudio, estos últimos autores no encontraron diferencias significativas según el estrato socioeconómico.

La fuerte asociación entre los AGPIs y diferentes condiciones de salud ha motivado diversos esfuerzos para su evaluación. El porcentaje total de dichos AGs superó fuertemente los valores observados en los preescolares caraqueños y margariteños provenientes de todos los estratos socioeconómicos estudiados por Bosch y col.¹⁴. Los AGs omega-6, especialmente el ácido linoleico, representaron gran proporción de los AGPIs detectados en los escolares estudiados, coincidiendo esto con los valores previamente demostrados en leche materna de mujeres carabobeñas de los estratos más desfavorecidos²² y con el origen de la grasa consumida por la población venezolana, la cual predominantemente procede de aceites derivados de semillas ricos en ácido linoleico²³. Por su parte, el porcentaje de AGs omega-3 presentó la misma tendencia observada para el porcentaje total de AGPIs pero fue inferior a lo evidenciado en niños españoles¹⁶ en los que se observan valores mayores, probablemente relacionados con la dieta mediterránea rica en AGs omega-3 propia de la población española. La proporción de ácido alfa-linolénico, el precursor más importante de los AGs omega-3, fue similar a lo demostrado en niños caraqueños de los estratos más favorecidos, guatemaltecos y adolescentes mexicanos^{14,15,17}.

Gran parte del interés por los AGPIs se centra en aquellos de cadena larga: ácido araquidónico

(ARA, 20:4 n-6), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3). El porcentaje de ARA fue superior al que mostraron los preescolares de Caracas y Margarita aunque inferior a lo informado en estudios internacionales previos¹⁵⁻¹⁸. Los porcentajes de EPA y DHA así como el índice omega-3 (EPA+DHA) en el grupo total estudiado fueron notoriamente mayores a los informados en células de mucosa bucal de preescolares venezolanos pero inferior a los encontrados en eritrocitos provenientes de niños británicos⁶, australianos⁷ y españoles¹⁶. Tal hallazgo es compatible con los resultados de una revisión sistemática para generar un mapa global de los niveles sanguíneos de DHA+EPA en adultos sanos, en el que se demuestran valores menores a 4% en varios países de América del Norte, Central y del Sur, Europa, Oriente Medio, sudeste de Asia y África²⁴.

Las cifras del índice omega-3 en el presente estudio son preocupantes, considerando que son inferiores a las observadas en países occidentales incluso de altos ingresos, cuyas dietas han sido calificadas como bajas en AGs de cadena larga serie n-3, tal como también fue informado previamente por Solomons y col. en niños guatemaltecos¹⁷. En nuestro grupo, cerca del 90% de los casos presentó un índice omega-3 de elevado riesgo (< 4%) y aunque esta distribución no se asoció al ESE, el índice tendió a ser casi 1% más bajo en los niños de clase media. En vista de que la síntesis endógena de EPA y DHA es insuficiente, está claro que la dieta que consumieron los escolares estudiados no suministró el aporte necesario de dichos AGs para mantener los niveles eritrocitarios deseables. Tal situación también ha sido demostrada al analizar leche materna de mujeres carabobeñas de estrato bajo, donde el nivel promedio de DHA alcanzó escasamente 0,17%²². Las implicaciones a largo plazo de valores bajos de índice omega-3 en escolares aun no se conocen, no obstante, deben ser atendidos pues ya se cuenta con datos que indican su asociación con obesidad y resistencia a la insulina en escolares²⁵. Asimismo, en línea con lo anterior, en un grupo de más de mil adolescentes australianos O'Sullivan y col.²⁶ encontraron que el índice omega-3 se asoció positivamente al índice

de masa corporal, colesterol total y HDLc y de modo inverso a la presión arterial diastólica.

Un hallazgo interesante pero a la vez inesperado de la presente investigación, fue la diferencia en los porcentajes de EPA y DHA entre los estratos evaluados a favor de los niños en pobreza crítica, alcanzando significación estadística para el EPA. Trabajos previos realizados en Estados Unidos de Norteamérica y Reino Unido han observado una relación positiva entre el ESE y el porcentaje de dichos AGs omega-3^{27,28}. Sin embargo, Perng y col.²⁹ demostraron en el suero de escolares colombianos de mayor estatus socioeconómico, porcentajes más bajos de EPA, ácido gamma-linolénico, ácido dihomo-gammalinolénico y porcentajes más elevados de DHA, ácido linoleico y ARA, en comparación con escolares pobres, lo cual coincide parcialmente con lo evidenciado en este estudio. La ingesta dietaria de EPA y DHA está directamente asociada al consumo de pescados de piel azul, su principal fuente dietaria. No se disponen de datos directos sobre dicha ingesta por lo que debe considerarse el consumo aparente diario per cápita por estratos registrado por el Instituto Nacional de Estadística. En tal sentido, entre 2006 y 2007, se informó un mayor consumo de pescado, del tipo sardina enlatada, en el estrato de pobreza crítica respecto de la clase media³⁰. En general, se conoce que el consumo de pescado fresco en las grandes zonas urbanas como Valencia es bajo, especialmente en los individuos de estratos más bajos, debido a su tradicional alto costo. Sin embargo, no es menos cierto que el consumo de sardina enlatada siempre fue la alternativa económica y popular a la que tales estratos, especialmente durante los años en los que se recolectó la muestra estudiada, para mantener su ingesta calórica y de proteínas.

La inflamación crónica es parte de la patogénesis de enfermedades que actualmente tienen gran incidencia en el mundo entero, como son la insulinorresistencia, obesidad, aterosclerosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas³¹. La composición dietaria de AGs precisamente condiciona la disponibilidad en las membranas celulares de sustratos con potencial pro o

antiinflamatorio diferencial, así una mayor disponibilidad de ARA implica el incremento de la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, por el contrario, la disponibilidad de EPA y DHA permite la generación de resolvinas y protectinas antiinflamatorias³¹. El balance en el suministro dietario de los diferentes AGPI omega-6 y omega-3 es reflejado por la relación n-6/n-3. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)¹ hasta el momento no ha dictado recomendaciones específicas para dicha relación. Hasta una reducción del 70% de la mortalidad se ha observado a través del reemplazo del aceite de maíz por aceite de oliva y de canola para alcanzar una relación ácido linoleico/ácido linolénico de 4:1. Autores venezolanos²³ han sugerido que la relación n-6/n-3 debe oscilar entre 5:1 y 10:1 mientras que para Simopoulos³³ sería deseable conservarla más baja, cercana a que la que mostraban las dietas en la era paleolítica (1:1), pudiendo variar dependiendo de la patología a considerar. El perfil eritrocitario del grupo total estudiado arrojó una relación n-6/n-3 media de 9:1, la cual fue ligeramente inferior al valor obtenido en los niños caraqueños de estratos altos y medio¹⁴, pero mayor respecto de lo observado en niños españoles¹⁶ y guatemaltecos¹⁷. Por otra parte, la relación n-6/n-3 fue significativamente mayor en los niños de clase media (clase media=11:1 vs. pobreza crítica=9:1), sobrepasando el nivel máximo recomendado antes mencionado. Esta observación contrasta con los resultados obtenidos por Kirby y col.²⁸ quienes evidenciaron una relación n-6/n-3 más alta en escolares británicos de condiciones más desfavorecidas respecto de aquellos de nivel socioeconómico más favorable. Se desconocen las implicaciones a largo plazo del mantenimiento de una relación n-6/n-3 elevada desde la infancia.

En el mismo orden de las ideas anteriores, en este trabajo, las relaciones $20:4n-6/20:5n-3$, $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ y $\Sigma SFA/(20:5n-3+22:6n-3)$ fueron más elevadas en los niños de clase media en comparación con los niños en pobreza crítica. La última relación es reflejaría la fluidez de la membrana celular ya que cuanto mayor es el contenido de AGs saturados respecto de los

insaturados más rígida es la membrana celular³⁴; por su parte, las dos primeras relaciones estiman la propensión hacia la producción de mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios según el equilibrio se incline hacia el AA o al EPA y DHA, como ya se ha explicado. En ambos estratos, estas relaciones fueron elevadas pero en mayor proporción entre los niños de clase media. Solo estudios longitudinales amplios pueden confirmar los alcances de tal observación, no obstante, es importante resaltar que se ha probado mediante estudios *in vitro* que la disminución de la relación $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ reduce la inflamación y acumulación de colesterol en macrófagos peritoneales así como la formación de lesiones aórticas en ratones sin el gen para receptores de LDL³⁵, también modula procesos relacionados con el crecimiento de células de cáncer de mama³⁶ y la exposición perinatal hasta los cuatro meses de vida a una elevada relación $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ a través de la leche materna contribuye a la acumulación de tejido adiposo en infantes³⁷.

En una publicación anterior¹¹ se informaron niveles más elevados de LDLox y mayor susceptibilidad a la oxidación *in vitro* de las VLDL y LDL en muestras de plasma obtenidas de escolares de clase media en comparación con aquellos en pobreza crítica, sugiriéndose que el perfil de AGs de los niños podría mediar tales diferencias, ya que no fueron explicadas en función de la cantidad total de grasa ingerida por los estratos estudiados. El número de partículas de LDL o sustrato oxidable debe considerarse cuando se evalúan los niveles de LDLox, sin embargo, la medición directa del número de partículas de LDL es compleja por lo que diferentes autores han optado ajustar por LDLc y ApoB100^{38,39}. Con base a lo anteriormente expuesto y a que la LDLox se correlacionó con el colesterol total y LDLc (datos no mostrados), en el presente estudio los valores de LDLox se ajustaron por ambas determinaciones, encontrándose diferencias significativas para los índices LDLox/colesterol total y LDLox/LDLc a favor de los niños de clase media, hallazgo que hasta ahora no se ha informado según la revisión bibliográfica realizada. Más aún, el índice LDLox/

LDLc se mantuvo significativamente más elevado independientemente del porcentaje de ácido láurico, que fue el único AG que se correlacionó con los indicadores de peroxidación (es probable que el tamaño de la muestra haya impedido evidenciar correlaciones con los AGPIs que son sustratos oxidables). Hasta ahora no existen trabajos que demuestren que la concentración de LDL oxidada circulante de la infancia persista durante adultez. Si fuere el caso, el hallazgo de niveles más elevados de LDLox/LDLc en los niños de clase media podría tener potenciales implicaciones en el perfil de morbimortalidad que desarrollarían como adultos, pues existen evidencias que relacionan el índice LDLox/LDLc con la enfermedad arterial coronaria³⁹ y diabetes mellitus⁴⁰. Estudios prospectivos deberán comprobar el efecto a largo plazo de la elevación del índice LDLox/LDLc desde la niñez y si las diferencias observadas entre los estratos socioeconómicos evaluados se mantienen en la etapa adulta.

Este estudio tiene limitaciones. Debido al diseño transversal del estudio, no es posible establecer una relación causal entre el ESE y los marcadores evaluados. No se dispone de la información relacionada con la ingesta dietética de AGs, especialmente de la frecuencia de consumo de alimentos fuentes de AGPIs de la serie n-3. La tercera limitación proviene del tamaño reducido de la muestra y del hecho de que se incluyeron niños que asistieron a escuelas, lo cual puede explicar la ausencia de mayores diferencias significativas entre los estratos estudiados, tal como se esperaba, ya que los niños en pobreza crítica fuera del sistema escolar pudieran diferir de los incluidos en el presente trabajo.

En conclusión, el perfil eritrocitario de ácidos grasos de los escolares estudiados mostró porcentajes bajos de AGPIs omega-3 (EPA y DHA) y eláidico (AG trans), elevada relación n-6/n-3 y bajo índice omega-3. Las relaciones n-6/n-3, $20:4n-6/20:5n-3$, $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ y los índices de lipoperoxidación LDLox/CT y LDLox/LDLc fueron significativamente más elevados en los niños de clase media, mientras que el porcentaje de EPA fue mayor en los niños en

pobreza crítica. La diferencia en el índice LDLox/ LDLc fue independiente del porcentaje de ácido láurico. Trabajos más amplios deberán confirmar los hallazgos encontrados, los cuales sugieren la necesidad de intervención con alimentos fortificados con EPA y DHA.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. España: FAO; 2012.
- Ciccone MM, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito A, Carbonara S, Ricci G, Cortese F, Giordano P. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in childhood: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2013;8:42-55.
- Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) fatty acids, cardiovascular disease and stability of atherosclerotic plaques. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2010;56:28-37.
- Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004;39:212-220.
- Harris WS. The Omega-3 Index: Clinical Utility for Therapeutic Intervention. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:503-508.
- Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB Study. *PLoS One* 2013;8:e66697.
- Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One* 2016;11:e0156432.
- Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camaré C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. *Biochimie* 2016;125:281-296.
- Whitman SC, Miller DB, Wolfe BM, Hegele RA, Huff MW. Uptake of type III hypertriglyceridemicVLDL by macrophages is enhanced by oxidation, especially after remnant formation. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1997;17:1707-1715.
- Clark AM, DesMeules M, Luo W, Duncan AS, Wielgosz A. Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:712-722.
- Ruiz-Fernández N, Bosch V, Giacopini MI. Association of socioeconomic stratification with plasmatic markers of lipoperoxidation and antioxidants in Venezuelan school-age children. *Colomb Med* 2016;47:181-188.
- Méndez Castellano H. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa; 1994.
- Klingler M, Demmelmair H, Koletzko B, Glaser C. Fatty acid status determination by cheek cell sampling combined with methanol-based ultrasound extraction of glycerophospholipids. *Lipids* 2011;46:981-990.
- Bosch V, Alonso H, Golfetto I, Domínguez Z, García N, García R. Ácidos grasos esenciales de cadena larga en las células de la mucosa bucal de preescolares venezolanos: diferencias regionales y por estratos socioeconómicos. *Arch VenezPueriPediatr* 2013;76:61-67.
- Martínez-Razo G, Martínez-Basila A, Salas-Fernández A, Maldonado-Hernández J. Association between metabolic syndrome and erythrocyte fatty acid profile in mexican adolescents: a trans fatty acid approach. *Food and Nutrition Sciences* 2013;4:51-58.
- Cortés E, Rizo-Baeza MM, Aguilar MJ, Hidalgo MJ, Gil V. Relación entre los ácidos grasos en suero y en los fosfolípidos de membrana en niños sanos. *NutrHosp* 2013;28:1541-1545.
- Solomons NW, Bailey E, Soto Méndez MJ, Campos R, Kraemer K, Salem N Jr. Erythrocyte fatty acid status in a convenience sample of residents of the Guatemalan Pacific coastal plain. *Prostaglandins LeukotEssentFatty Acids* 2015;98:21-27.
- Deon V, Del Bò C, Guaraldi F, Gargari G, Bosusco A, Simonetti P, Riso P, Guardamagna O. Serumlipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68:339-348.
- Salinas N, Romero L. Perfil de los ácidos grasos presentes en galletas y mezclas para tortas en Venezuela. *An Venez Nutr* 2011;24:78-85.

20. Jakobik V, Burus I, Decsi T. Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy subjects from birth to young adult hood. *Eur J Pediatr* 2009;168:141-147.
21. Baylin A, Perng W, Mora-Plazas M, Marin C, Villamor E. Serum trans fatty acids are not associated with weight gain or linear growth in school-age children. *J Nutr* 2015;145:2102-2108.
22. Bosch V, Golfetto I, Alonso H, Laurentin Z, Materán M. Ácidos grasos de la leche materna madura de mujeres venezolanas de estratos socioeconómicos bajos: Influencia de la temperatura y tiempo de almacenamiento. *Arch Latinoam Nutr* 2009;59:1-5.
23. Giacopini de Z MI, Alonso Villamizar H, Ruiz N, Abrahams Ocanto, Martínez B, Bosch V. Valores de referencia de grasas para la población venezolana. *Arch Latinoam Nutr* 2013;63:293-300.
24. Stark K, Van Elswyk M, Higgins M, Weatherford C, Salem N. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res* 2016;63:132-152.
25. Burrows T, Collins CE, Garg ML. Omega-3 index, obesity and insulin resistance in children. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:e532-539.
26. O'Sullivan TA, Ambrosini GL, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH. Omega-3 Index correlates with healthier food consumption in adolescents and with reduced cardiovascular disease risk factors in adolescent boys. *Lipids* 2011;46:59-67.
27. Cohen BE, Garg SK, Ali S, Harris WS, Whooley MA. Red blood cell docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid concentrations are positively associated with socioeconomic status in patients with established coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *J Nutr* 2008;138:1135-1140.
28. Kirby A, Woodward A, Jackson S, Wang Y, Crawford MA. Children's learning and behaviour and the association with cheek cell polyunsaturated fatty acid levels. *Res Dev Disabil* 2010;31:731-742.
29. Perng W, Villamor E, Mora-Plazas M, Marin C, Baylin A. Alpha-linolenic acid (ALA) is inversely related to development of adiposity in school-age children. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:167-172.
30. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Seguimiento al Consumo de Alimentos. Consumo aparente diario per cápita, por estrato social, según producto, Primer semestre 2006 al Segundo semestre 2007. Caracas: Instituto Nacional de Estadística; 2007. [Accesado 2 octubre 2016]. Disponible en: http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com_content&id=247&Itemid=38;tmpl=component
31. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol* 2011;668:S50-S58.
32. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
33. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:674-688.
34. Stubbs CD, Smith AD. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim Biophys Acta* 1984;779:89-137.
35. Wang S, Wu D, Matthan NR, Lamon-Fava S, Lecker JL, Lichtenstein AH. Reduction in dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid plus docosahexaenoic acid ratio minimizes atherosclerotic lesion formation and inflammatory response in the LDL receptor null mouse. *Atherosclerosis* 2009;204:147-155.
36. Mansara PP, Deshpande RA, Vaidya MM, Kaul-Ghanekar R. Differential ratios of omega fatty acids (AA/EPA+DHA) modulate growth, lipid peroxidation and expression of tumor regulatory MARBPs in breast cancer cell lines MCF7 and MDA-MB-231. *PLoS One* 2015;10:e0136542.
37. Rudolph MC, Young BE, Lemas DJ, Palmer CE, Hernández TL, Barbour LA, Friedman JE, Krebs NF, MacLean PS. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:510-517.
38. van der Zwan LP, Teerlink T, Dekker JM, Henry RM, Stehouwer CD, Jakobs C, Heine RJ, Scheffer PG. Circulating oxidized LDL: determinants and association with brachial flow-mediated dilation. *J Lipid Res* 2009;50:342-349.
39. Huang H, Ma R, Liu D, Liu C, Ma Y, Mai W, Dong Y. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol and the ratio in the diagnosis and evaluation of therapeutic effect in patients with coronary artery disease. *Dis Markers* 2012;33:295-302.
40. Motamed M, Nargesi AA, Heidari B, Mirmiranpour H, Esteghamati A, Nakhjavani M. Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL) to LDL Ratio (ox-LDL/LDL) and ox-LDL to High-Density Lipoprotein Ratio (ox-LDL/HDL). *Clin Lab* 2016;62:1609-1617.

INTERVENCIÓN EDUCATIVA EN EL APEGO AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. TRUJILLO. VENEZUELA

María A. Mejía¹, Ytala Gil², Olga Quintero¹, María Cristina D'Avila¹

¹Departamento de Medicina Preventiva y Social, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Medicina de Familia, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Estado Trujillo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 34-46

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de una intervención educativa en el apego al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en un ambulatorio del Estado Trujillo, Venezuela.

Métodos: Investigación cuasi experimental durante seis meses en 35 pacientes diabéticos con edad media de 59,19 años, mayormente mujeres casadas, con instrucción primaria completa, de ocupación oficios del hogar y obreros, y con un tipo de familia nuclear. Se aplicó un programa educativo con un equipo multidisciplinario. Se aplicó el Test de Morisky-Green y Levine para determinar el apego al tratamiento, el Test Diabetómetro para evaluar el conocimiento sobre la diabetes, y se obtuvieron parámetros antropométricos y bioquímicos, antes y después de la intervención educativa.

Resultados: Los pacientes incluidos refirieron un promedio de 10,4 años con la enfermedad, casi la mitad eran hipertensos (45,7%). Antes de la intervención educativa recibían predominantemente monoterapia (74,3%). Con la intervención se encontró mejoría significativa en los parámetros antropométricos ($p=0,005$), más notable en hombres para el índice de masa corporal ($p=0,004$), en la glucemia en ayunas y postprandial ($p=0,002$) y en la hemoglobina glucosilada ($p=0,000$). El apego al tratamiento aumentó del 31,4% al 60%. Se evidenció mejoría significativa en el conocimiento sobre la enfermedad y las creencias alimentarias.

Conclusión: Se demuestra la efectividad de la intervención educativa en el control metabólico y en el apego al tratamiento, con cambios beneficiosos en las diferentes variables de estudio.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2; apego al tratamiento; intervención educativa.

Artículo recibido en: Febrero 2017. Aceptado para publicación en: Noviembre 2017.
Dirigir correspondencia a: María A. Mejía. Email: mariarno@hotmail.com

EDUCATIONAL INTERVENTION IN THE ADHERENCE TO TREATMENT IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 PATIENTS. TRUJILLO, VENEZUELA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of an educational intervention in the adherence to treatment in Diabetes Mellitus Type 2 patients from an ambulatory in Trujillo State, Venezuela.

Methods: Quasi-experimental research was carried out for six months in 35 diabetic patients with a mean age of 59.19 years, mostly married women with complete primary education, household and workers occupations, and a nuclear family type. An educational program was implemented with a multidisciplinary team. The Morisky-Green and Levine Test was applied to determine adherence to treatment, the Diabetometer Test to evaluate knowledge about diabetes, and anthropometric and biochemical parameters were obtained, before and after the educational intervention.

Results: The included patients reported an average of 10.4 years with the disease, almost half were hypertensive (45.7%). Before the educational intervention they received predominantly monotherapy (74.3%). The intervention showed significant improvement in anthropometric parameters ($p=0.005$), most notable in men for body mass index ($p=0.004$), in fasting and postprandial glycemic ($p=0.002$), and glycosylated hemoglobin ($p=0.000$). Adherence to treatment increased from 31.4% to 60%. There was a significant improvement in knowledge about the disease and food beliefs.

Conclusion: It is demonstrated the effectiveness of the educational intervention in metabolic control and adherence to treatment, with beneficial changes in the different studied variables.

Keywords: Diabetes mellitus type 2; adherence to treatment; educational intervention.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas, consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina. La fisiopatología de la enfermedad involucra un deterioro progresivo de la integridad de las células β pancreáticas, encargadas de la secreción de insulina en respuesta al incremento de la glucemia. La diabetes se considera un factor de riesgo independiente para un número de patologías (enfermedad cardiovascular, enfermedad aterosclerótica, cardiopatías, entre otras) debido a sus complicaciones macrovasculares, microvasculares y neuropáticas¹.

La prevalencia global de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) va en aumento como resultado del envejecimiento de la población, el urbanismo y los cambios asociados al estilo de vida. Es una enfermedad que causa importante morbi-mortalidad prematura en todo el mundo, afectando a la población en etapa laboral en perjuicio del desarrollo de un país. Por otro lado, esta patología se caracteriza por originar graves daños y complicaciones, incrementando el riesgo de otras enfermedades potencialmente mortales².

A nivel mundial han declarado que la DM2 constituirá una de las epidemias del siglo XXI, considerada un problema de salud pública por su alta prevalencia, disminución de la calidad de vida de quienes la sufren y alto costo social, familiar y económico. En el año 2012, la Federación

Internacional de Diabetes³, estimó que más de 371 millones de personas vivían con dicha enfermedad y 4,8 millones mueren a causa de la misma. También a nivel mundial estiman que para el año 2030, las personas diabéticas incrementen a 439 millones, lo que representa el 7,7% de la población adulta, por ello la importancia de la adherencia al tratamiento. En Venezuela, también las cifras de DM2 han aumentado de manera alarmante; en la revisión de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas en el año 2011 por aparatos y sistemas, se aprecia que ocupa el doceavo lugar⁴, y en el Estado Trujillo representa el onceavo lugar. De igual manera, al revisar la mortalidad por esta causa se aprecia que en el país representa el cuarto lugar y en el Estado Trujillo el séptimo lugar con predominio en mayores de 45 años⁵.

Ante las cifras alarmantes de esta enfermedad, es necesario conocer el apego al tratamiento en los pacientes, debido a que el mal control metabólico favorece severas complicaciones macrovasculares y microvasculares que deterioran la calidad de vida y la longevidad de estas personas. A nivel mundial se afirma que la mitad de los pacientes no cumplen el tratamiento y que menos del 30% cambian sus hábitos o estilos de vida⁶. La adherencia al tratamiento involucra factores asociados al paciente (cultura, creencias, nivel cognitivo y sensorial), factores asociados al ambiente (aislamiento social y mitos en salud), factores asociados al contexto económico (costo de la terapéutica, accesibilidad a los servicios de salud, estrato socioeconómico) y factores asociados a la interacción médico-paciente (duración de la consulta, claridad en las instrucciones dadas y el apoyo familiar). En los países en desarrollo, la adherencia al tratamiento farmacológico a largo plazo alcanza solo el 50% de los pacientes con DM2, siendo incluso menor en los países en vías de desarrollo^{7,8}. Si el equipo de salud lleva a cabo programas educativos de manera continua, puede lograr cambios de actitud que eviten o minimicen conductas de riesgo en los pacientes con enfermedades crónicas⁹.

Desde el año 2001, la OMS planteó que los programas de prevención determinen los factores

modificables asociados a esta enfermedad, ya que la mayoría pueden ser detectados en las consultas externas, donde se debe llevar a cabo el control de los programas de promoción y prevención al evaluar al paciente con DM2. En algunos lugares del mundo, estos pacientes tienen un grado de adherencia a los fármacos de 67,7%, específicamente a insulina un 62- 64% y a hipoglucemiantes orales de 36 a 96%, pero menos del 50% de los pacientes hace ejercicios y solo el 40% cumple con la dieta; no obstante, hay pacientes que son cumplidores en la adherencia a los fármacos, dieta y ejercicios, y aun así, no se ha visto disminución sustancial de las complicaciones a mediano y largo plazo¹⁰.

En muchos países los investigadores se han preocupado por analizar las múltiples causas que favorecen la pobre adherencia al tratamiento en los pacientes diabéticos, sin embargo, hay limitantes que socavan el seguimiento a largo plazo que contribuiría definitivamente a la disminución de las múltiples complicaciones y con ello, mejor calidad de vida para el paciente, así como el bienestar familiar y los costos para el país. En Uruguay se realizó un estudio para conocer la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en pacientes con DM2 en las instituciones de Asistencia Médica Colectivas de la ciudad de Carmelo, para tal fin, utilizaron el Test de Morinky y Green en un total de 100 individuos que cumplieron con los criterios de inclusión, encontrando que el 56% tenía buena adherencia al tratamiento farmacológico¹¹.

Para evaluar el impacto de un programa personalizado de educación en pacientes diabéticos tipo 2, en Colombia (Hospital San José - Bogotá), se realizó un estudio para comparar el control metabólico al ingreso al programa y el seguimiento a los seis meses, según las metas propuestas por la ADA y el ATPIII. Se realizaron intervenciones personalizadas y grupales en 115 pacientes, con un equipo multidisciplinario liderado por un endocrinólogo. Encontraron que entre los 46 pacientes que cumplieron el seguimiento a seis meses y tenían datos de HbA1c, todos presentaron reducción estadísticamente significativa del nivel

significativos. Así mismo describen que cuando la evolución de la enfermedad es menor a cinco años, se asocia con cumplimiento de las metas de HbA1c ($p < 0,005$). Se concluye que la experiencia en el seguimiento de un programa educativo favorece el control metabólico de los pacientes con DM2¹².

En México, en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, se realizó un estudio para conocer el efecto de una intervención educativa sobre los parámetros bioquímicos en pacientes con DM2, usuarios de un servicio médico institucional. Estudio cuasi experimental en 25 sujetos con diagnóstico de DM2, y bajo consentimiento informado se les realizó una evaluación antes de la intervención educativa y se obtuvieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos. Se impartieron pláticas grupales mensuales con entrega individual y explicada de material informativo sobre DM2, su prevención y tratamiento, en un lapso de siete meses. Después de la intervención en las cifras de glucemia, HbA1c, colesterol y triglicéridos hubo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,005$). Concluyen que mejorar la calidad de vida de los pacientes es una tarea conjunta que involucra al personal de salud, pacientes y familiares¹³.

Estos hallazgos deberían motivar a los profesionales que atienden a los pacientes con DM2, orientando sus acciones en la prevención oportuna y resaltando la educación sanitaria en el autocuidado. El objetivo fue evaluar la efectividad de una intervención educativa en el apego al tratamiento de los pacientes con DM2, en un ambulatorio urbano II del Municipio Trujillo, Estado Trujillo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una investigación de campo, longitudinal, cuasi experimental que se llevó a cabo en el Ambulatorio Barrio Adentro II, sector Mesa Colorada, Municipio Trujillo, Estado Trujillo, Venezuela.

Población y muestra

De 55 adultos con DM2, solo 35 cumplieron con los criterios de inclusión y culminaron con los seis

meses de seguimiento. A cada participante y a su familiar acompañante se le explicó en qué consistía la investigación y la importancia de las sesiones educativas. Criterios de Selección: Pacientes con el diagnóstico de DM2, mayores de 18 años, sin alteraciones mentales y dar el consentimiento para participar en la investigación. Variables: Apego al tratamiento: medido según parámetros bioquímicos y antropométricos, los Test de Morinsky-Green y Levine y el Diabetómetro antes y después de la intervención educativa.

Procedimiento: Instrumentos:

Como instrumentos se utilizó el Test de Diabetómetro¹⁴, validado por expertos en el Departamento de Psicología y aplicado a un grupo piloto con un coeficiente Alpha de Cronbach de 0,8096. El mismo consta de cinco partes: Parte I: Recoge información general (datos socio-demográficos), tiempo de evolución con la enfermedad. Parte II: Registra peso, talla, e IMC; y datos de laboratorio (colesterol, triglicéridos, glucemia en ayunas y postprandial, HbA1c, urea y creatinina). Además se evaluaron las cifras de presión arterial. Parte III: Describe los conocimientos sobre la DM2 a través de la actitud, medida en tres dimensiones (cognitiva, conductual y afectiva). Consta de 30 preguntas, escala tipo Likert, una sola respuesta correcta, con escala de 1 a 6 puntos, correspondiendo 1 punto a Completamente en desacuerdo. 2 Moderadamente en desacuerdo. 3 Ligeramente en desacuerdo. 4 Ligeramente en acuerdo. 5 Moderadamente en acuerdo y 6 Completamente de acuerdo. Las preguntas del área cognitiva: 2, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 22, 23 y 28; área conductual: 4, 5, 6, 9, 10, 15, 21, 25 y 26 y el área afectiva: 1, 3, 17, 18, 20, 24, 27, 29 y 30. A mayor puntuación, mejor actitud hacia la terapéutica alimentaria del paciente. Parte IV: Consta de una tabla de alimentos agrupados y distribuidos de acuerdo con tres grupos básicos: carbohidratos, proteínas y otros. Parte V: Corresponde al instrumento para medir la adherencia o apego al tratamiento a través del Test de Morinsky-Green y Levine^{8,15} que consta de cuatro preguntas con respuestas dicotómicas Sí o No. Un paciente se considera adherente cuando

responde: NO a las preguntas 1, 3, y 4 y SI a la pregunta 2. Se estructura de la siguiente manera: 1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos? Sí/No; 2. ¿Toma los medicamentos a las horas que le han indicado? Sí/No; 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación? Sí/No; 4. Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla? Sí/No.

Intervención educativa

Consistió en sesiones educativas realizadas por la investigadora, la enfermera y la nutricionista, con participación activa de los pacientes y sus familiares. Las sesiones educativas se desarrollaron en forma sencilla e ilustrativa, con el apoyo de medios audiovisuales (video beam) y videos informativos. Se utilizó la técnica de lluvia de ideas, dramatizaciones y la técnica expositiva e interactiva, donde los pacientes expresaron los conocimientos sobre la enfermedad, el cumplimiento del tratamiento farmacológico, los estilos de vida y las dudas correspondientes. El contenido de los temas incluyó: anatomía, fisiología y fisiopatología de los órganos relacionados con la DM2. Descripción de la enfermedad, complicaciones agudas y crónicas, la relevancia de los estilos de vida, el tratamiento farmacológico y su adherencia, y finalmente la importancia del autocuidado. Las sesiones educativas se cumplieron dos veces al mes, con dos horas de duración, desde el 1 de febrero al 30 de julio (6 meses). Se entregaron trípticos y se expusieron afiches ilustrativos al tema. Se tomaron muestras para exámenes de laboratorio antes de la intervención y a los 6 meses posteriores a dicha intervención. En la presente investigación los participantes aportaron su consentimiento informado y se cumplió a cabalidad con las recomendaciones éticas de la declaración de Helsinki.

Análisis Estadístico

Los datos se plasmaron con el programa SPSS para Windows versión 20. En la estadística descriptiva se resumen las variables categóricas

en frecuencias absolutas y porcentuales. Para las cuantitativas se utilizó la media aritmética y desviación típica. Se realizó contraste de hipótesis con las pruebas Wilcoxon, McNemar y t de Student para las muestras pareadas antes y después de la intervención educativa, con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes con DM2, con edades comprendidas entre 26 y 92 años y una media de 59,19 años. El 57,1% de los pacientes fueron mujeres en su mayoría casadas, con nivel de instrucción primaria completa (31,4%), ocupación u oficios del hogar (57,1%) y obreros (34,3%), formando parte de una familia nuclear (68,6%) (Tabla I).

En la Tabla II se observa que tres cuartas partes de los pacientes recibían un solo tipo de tratamiento farmacológico (74,3%) antes de la intervención educativa, después de la misma, se invirtió la situación y la mayoría se ajustó a politerapia (80%).

Los pacientes diabéticos del estudio tenían un tiempo de evolución de la DM2 entre 1 y 35 años, con una media de 10,4 años. En cuanto a la comorbilidad que predominó, se encontró que la hipertensión arterial estaba presente en el 45,7%. Después de las sesiones educativas y el seguimiento continuo, las cifras de tensión arterial sistólicas y diastólicas disminuyeron, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla III).

En la Tabla IV se presentan los resultados de las medidas antropométricas de circunferencia abdominal e índice de masa corporal, donde se observó que antes de la intervención educativa los promedios de dichos parámetros fueron levemente mayores (102,66 cm y 29,794 kg/m², respectivamente), en comparación con los posteriores a la intervención (100,43 cm y 29,18 kg/m², respectivamente); se evidenció disminución estadísticamente significativa a un

nivel de confianza del 95% ($p=0,004$ y $0,000$), lo que demuestra la efectividad de la intervención educativa con cambios positivos en estos parámetros, a predominio del sexo masculino.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes con diabetes tipo 2. Municipio Trujillo, Estado Trujillo, Venezuela

Edad (años)		
Mínimo		26
Máximo		92
Media aritmética		59,19
Mediana		59,00
Desviación Típica		16,01
Sexo	No	%
Femenino	20	57,1
Masculino	15	42,9
Estado civil		
Casado	22	62,9
Soltero	3	8,6
Viudo	6	17,1
Otro	4	11,4
Nivel de instrucción		
Sin instrucción	6	17,1
Primaria incompleta	6	17,1
Primaria completa	11	31,4
Secundaria incompleta	5	14,3
Secundaria completa	4	11,4
Universitaria completa	3	8,6
Ocupación		
Oficios del hogar	20	57,1
Obrero	12	34,3
Profesional	2	5,7
Comerciante	1	2,9
Estructura familiar		
Familia nuclear	24	68,6
Familia nuclear extensa	4	11,4
Familia monoparental	2	5,7

Tabla II. Tratamiento farmacológico recibido por los pacientes en estudio

Tratamiento farmacológico antes de la intervención educativa	No	%
Monoterapia	26	74,3
Politerapia	9	25,7
Tratamiento farmacológico después de la intervención educativa		
Monoterapia	7	20,0
Politerapia	8	80,0

Tabla III. Tiempo de evolución y comorbilidad asociada con la diabetes en los pacientes en estudio

Tiempo con diabetes	(años)	
Mínimo		1
Máximo		35
Media Aritmética		10,4
Mediana		6
Desviación Típica		10,03
Comorbilidad	Nº	%
Ninguna	13	37,1
HTA	16	45,7
Dislipidemia	1	2,9
Hipotiroidismo	1	2,9
HTA + Alcoholismo	1	2,9
Tabaquismo + Alcoholismo	1	2,9
HTA + Dislipidemia	2	5,7
Total	35	100,0
HTA Hipertensión arterial		

Tabla IV. Medidas antropométricas antes y después de la intervención educativa

Variables	Media	N	Desviación típica	P-valor
Circunferencia abdominal (cm)				
Antes	102,66	35	18,180	0,004 (*)
Después	100,43	35	18,157	
Índice de masa corporal (kg/m ²)				
Antes	29,79	35	7,1528	0,000 (*)
Después	29,18	35	7,0697	

t de Student. (*) Estadísticamente significativo asumiendo un error tipo I del 5%.

En la Tabla V se observan las variables bioquímicas antes y después del tratamiento; hubo disminución estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95% en la glucemia en ayunas, postprandial y en la Hb glucosilada (utilizando como valores de referencia de 7% a 8,6%), lo que demuestra que la intervención educativa tuvo efectos positivos en la salud de los pacientes en estudio. Los valores de los lípidos, la urea y la creatinina también mejoraron, pero no de manera significativa.

Tabla V. Variables bioquímicos y antropométricos antes y después del tratamiento

Variables	Media	N	Desviación típica	Valor p
Colesterol (mg/dL)				
Antes	198,57	35	42,507	0,177
Después	189,29	35	32,405	
Triglicéridos (mg/dL)				
Antes	154,97	35	77,780	0,055
Después	135,17	35	58,899	
Glucemia ayunas (mg/dL)				
Antes	130,34	35	32,390	0,002 (*)
Después	115,23	35	17,674	
Glucemia postprandial (mg/dL)				
Antes	220,94	35	68,250	0,002 (*)
Después	194,20	35	42,276	
HB Glucosilada (g%)				
Antes	8,268	34	1,6933	0,000 (*)
Después	7,474	34	0,8077	
Urea (mg/dL)				
Antes	39,03	34	8,133	0,868
Después	38,85	34	9,497	
Creatinina (mg/dL)				
Antes	1,097	34	1,0727	0,338
Después	0,918	34	0,2455	

T de Student. (*) Estadísticamente significativo asumiendo un error tipo I del 5%.

En la Tabla VI se observa que hubo un cambio positivo en la adherencia al tratamiento, debido a que todos los ítems del Test de Morinsky-Green y Levine mejoraron y el apego al tratamiento

aumentó del 31,4% al 60%. Los resultados son significativos a un nivel de confianza del 95%, lo que indica que después de la aplicación de la intervención educativa se evidenció estadísticamente una mayor adherencia al tratamiento.

Tabla VI. Apego al tratamiento según Morisky-Green y Levine

Ítems	Intervención	Si %	No %
1.-¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos?	Antes	40,0	60,0
	Después	14,3	85,7
2.-¿Toma los medicamentos a la hora que le han indicado?	Antes	85,7	14,3
	Después	88,6	11,4
3.-Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?	Antes	40,0	60,0
	Después	11,4	88,6
4.-Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	Antes	65,7	34,3
	Después	34,3	65,7
Presencia de adherencia	Antes	31,4	68,6
	Después	60,0	40,0
	Valor p		0,022*

* Prueba de Mc Nemar

En la Tabla VII se muestran los resultados del test del Diabetómetro, que midió los conocimientos sobre la enfermedad, encontrando diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95%, lo que muestra que los pacientes mejoraron los conocimientos después de la intervención educativa, al igual que en las creencias alimentarias.

DISCUSIÓN

Hay evidencias que apoyan el beneficio de las intervenciones educativas para el buen control de la DM2¹⁶. Esta es una enfermedad compleja, crónica, que requiere de tratamientos continuos y estrategias de educación para la salud para el buen control metabólico y reducir las múltiples complicaciones y con ello mejorar el estado de salud y la calidad de vida en los pacientes y sus familias.

Tabla VII. Test del Diabetómetro. Conocimientos actitudinales antes y después de la intervención educativa

Cognitiva	%	1	2	3	4	5	6	Valor p
2.-Mi dieta no puede ser la misma dieta de todos en la casa	Antes	2,9	20,0	14,3	14,3	14,3	34,3	0,000(*)
	Después	0,0	0,0	5,7	20,0	22,9	51,4	
7.-La diabetes es una cosa seria y yo la tomo muy en serio	Antes	2,9	14,3	14,3	11,4	8,6	48,6	0,009(*)
	Después	0,0	0,0	8,6	0,0	34,3	57,1	
8.-Con relación a mi enfermedad, no creo que sea más la “bulla que cabuya”	Antes	28,6	14,3	11,4	11,4	11,4	20,0	0,01(*)
	Después	51,4	14,3	14,3	14,3	5,7	0,0	
11.-Yo sé bien cuáles son los niveles de colesterol y triglicéridos	Antes	25,7	14,3	5,7	14,3	11,4	28,6	0,711
	Después	0,0	0,0	22,9	17,1	17,1	42,9	
12.-Siempre me hago los exámenes de orina que me indican	Antes	17,1	5,7	22,9	5,7	11,4	34,3	0,039(*)
	Después	0,0	0,0	0,0	17,1	0,0	82,9	
13.-La diabetes daña mucho a los ojos	Antes	8,6	5,7	11,4	11,4	8,6	54,3	0,01(*)
	Después	0,0	0,0	0,0	17,1	31,4	51,4	
14.-Lo que debo cuidar todo el tiempo son los pies y las piernas	Antes	8,6	2,9	8,6	14,3	17,1	48,6	0,079
	Después	0,0	0,0	2,9	20,0	20,0	57,1	
16.-Nunca tomo los remedios caseros que me recomiendan	Antes	31,4	14,3	20,0	14,3	11,4	8,6	0,913
	Después	40,0	2,9	8,6	40,0	0,0	8,6	
19.-Yo me informo de todo lo nuevo que hay sobre la diabetes	Antes	25,7	5,7	20,0	11,4	11,4	25,7	0,001(*)
	Después	48,6	5,7	31,4	11,4	0,0	2,9	
22.-Yo no me salgo de la dieta que me indicó el médico	Antes	8,6	8,6	17,1	22,9	11,4	22,9	0,464
	Después	0,0	0,0	20,0	31,4	42,9	5,7	
23.-Yo creo en los remedios caseros	Antes	25,7	8,6	17,1	17,1	11,4	14,3	0,009(*)
	Después	2,9	2,9	37,1	8,6	0,0	48,6	
28.-Yo no puedo comer lo que los demás comen, tengo una dieta aparte	Antes	11,4	17,1	17,1	5,7	14,3	31,4	0,042(*)
	Después	0,0	0,0	14,3	20,0	28,6	37,1	

Conductual	%	1	2	3	4	5	6	Valor p
4.-Mi familia me fastidia mucho por el cumplimiento de la dieta	Antes	22,9	8,6	20,0	14,3	17,1	17,1	0,013(*)
	Después	2,9	0,0	22,9	25,7	14,3	34,3	
5.-Para mí es una cosa del otro mundo comer un dulce de vez en cuando	Antes	28,6	11,4	2,9	17,1	17,1	20,0	0,000(*)
	Después	0,0	0,0	22,9	0,0	25,7	51,4	
6.-Nunca tengo que engañar a los demás para comer lo que me gusta	Antes	14,3	2,9	14,3	8,6	14,3	42,9	0,012(*)
	Después	0,0	0,0	5,7	14,3	11,4	68,6	
9.-Yo me controlo con el médico cada mes	Antes	45,7	5,7	14,3	11,4	5,7	17,1	0,000(*)
	Después	0,0	0,0	8,6	11,4	14,3	65,7	
10.-Me hago el análisis de sangre al menos una vez al mes	Antes	11,4	17,1	17,1	2,9	5,7	42,9	0,233
	Después	2,9	60,0	0,0	17,1	5,7	14,3	
15.-Yo sigo el tratamiento al pie de la letra	Antes	2,9	5,7	22,9	17,1	5,7	42,9	0,711
	Después	40,0	2,9	8,6	40,0	0,0	8,6	
21.-Lo de la diabetes no es puro cuento hay que cuidarse	Antes	5,7	8,6	5,7	5,7	8,6	62,9	0,051
	Después	0,0	0,0	0,0	8,6	14,3	77,1	
25.-Yo como mis tres comidas al día con mucha regularidad	Antes	5,7	2,9	17,1	5,7	0,0	62,9	0,012(*)
	Después	5,7	0,0	20,0	37,1	20,0	17,1	
26.-Yo como dos meriendas al día como me recomendó el médico	Antes	17,1	11,4	17,1	28,6	2,9	22,9	0,070
	Después	5,7	0,0	20,0	37,1	20,0	17,1	

Afectiva	%	1	2	3	4	5	6	Valor p
1.-Desde que me diagnosticaron diabetes, mi familia me apoya	Antes	8,6	0,0	5,7	8,6	2,9	74,3	0,035(*)
	Después	0,0	0,0	2,9	14,3	11,4	71,4	
3.-En casa preparan comida especial para mí y otra para los demás	Antes	20,0	8,6	14,3	31,4	17,1	8,6	0,002(*)
	Después	0,0	0,0	22,9	20,0	22,9	34,3	
17.-Yo confío más en el médico, que en los curanderos	Antes	8,6	0,0	11,4	5,7	2,9	71,4	0,029(*)
	Después	0,0	0,0	0,0	2,9	17,1	80,0	
18.- El médico siempre entiende bien lo que me pasa	Antes	2,9	8,6	0,0	2,9	11,4	74,3	0,365
	Después	0,0	0,0	0,0	5,7	37,1	57,1	
20.-La verdad es que nadie me ayuda mucho con la dieta para la diabetes	Antes	25,7	11,4	11,4	8,6	11,4	22,9	0,020(*)
	Después	51,4	2,9	22,9	20,0	2,9	0,0	
24.-Los médicos le han explicado a mi familia las consecuencias de la diabetes	Antes	14,3	8,6	2,9	0,0	11,4	60,0	0,018(*)
	Después	0,0	0,0	0,0	5,7	5,7	88,6	
27.-Como en mi casa nadie me hace caso, yo mismo preparo mi comida	Antes	34,3	14,3	11,4	8,6	14,3	11,4	0,088
	Después	57,1	5,7	17,1	11,4	2,9	5,7	
29.- Tengo mucha confianza en mi médico	Antes	2,9	8,6	2,9	8,6	5,7	71,4	0,377
	Después	0,0	0,0	0,0	2,9	42,9	54,3	
30.- Mi pareja no me obliga a seguir el tratamiento que me indicó el médico	Antes	25,7	0,0	11,4	8,6	2,9	34,3	1,000
	Después	11,4	8,6	17,1	11,4	0,0	28,6	

Nota: 1 = Completamente en desacuerdo 2 = Moderadamente en desacuerdo. 3 = Ligeramente en desacuerdo. 4 = Ligeramente en acuerdo. 5 = Moderadamente en acuerdo. 6 = Completamente de acuerdo (*) Estadísticamente significativo

El promedio de edad en los pacientes con DM2 fue $59,19 \pm 16,01$ años, más de la mitad mujeres, mayormente casados, con nivel de instrucción primaria y de ocupación oficios del hogar y obreros; resultados muy similares a los reportados en otras investigaciones¹⁷. La información sobre la enfermedad según la Encuesta Europea de Salud en España del 2009¹⁸, señala que el grupo poblacional mayor de 55 años sería el más afectado, afirmando que la prevalencia de la DM2 se incrementa significativamente con la edad y en los hombres; en la presente investigación el grupo más afectado fueron las mujeres; resultados similares a los encontrados por Moral y Cerda¹⁹ quienes en su estudio apreciaron un predominio de mujeres en la población investigada en edades entre 35 a 86 años y de ocupación amas de casa.

Respecto al nivel de instrucción, se plantea que el nivel bajo de escolaridad puede limitar el acceso

a la información y a su interpretación, debido al posible compromiso de las habilidades de lectura, escritura, comprensión o del habla, condición ésta que puede reducir el acceso a las oportunidades de aprendizaje que se relacionan con el autocuidado y control médico regular; situación que repercute en el empeoramiento de la enfermedad²⁰ y que pudiera estar afectando a los pacientes bajo estudio, ya que un porcentaje importante tiene sólo instrucción primaria.

El ejercicio físico ha sido considerado una de las piedras angulares en el tratamiento de la DM2 junto con la nutrición y la medicación en los últimos 100 años²¹. Si bien no se indagó sobre la actividad física en particular, el mayor número de pacientes tiene como ocupación obreros y amas de casa, donde las actividades del día a día las consideran extenuantes, quizás por ello la desmotivación a ejercitarse y no se

reconoce la importancia del ejercicio como parte del tratamiento integral, prevaleciendo el sedentarismo como factor de riesgo que favorece la enfermedad. El ejercicio físico monitorizado en combinación con la educación diabetológica grupal mejora en mayor medida el control metabólico²², así como el IMC, la tensión arterial y el perfil lipídico, a pesar de la recomendación constante durante las intervenciones educativas, no se logró una respuesta positiva.

Antes de la intervención educativa tres cuartas partes de los pacientes recibían tratamiento farmacológico con monoterapia, sin lograr un buen control metabólico; después de la intervención, se logró el ajuste del tratamiento a politerapia, indicando combinaciones que favorecen el control de la glucemia y a mediano y largo plazo la reducción de las complicaciones micro y macro vasculares²³.

Los pacientes diabéticos en estudio tenían una media de evolución de la enfermedad de $10,4 \pm 10,03$ años; resultados similares muestran otros investigadores^{12,17}. En cuanto a comorbilidad asociada, casi la mitad cursaban con hipertensión arterial mal controlada, factor que aumenta el riesgo de muerte prematura, al igual que lo reportado otros autores¹¹. Las cifras tensionales de los pacientes de la presente investigación disminuyeron después de la intervención educativa, aunque no significativamente. Se afirma que la meta de tratamiento para los pacientes con HTA y DM2 para la mayoría de los autores es de 130/80 mmHg; no obstante, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recuerda que los riesgos son menores si la tensión arterial sistólica está por debajo 120 mm Hg y la diastólica menor de 80 mm Hg; de cualquier forma, el objetivo a alcanzar en cada paciente deberá ser individualizado, teniendo en cuenta las cifras de tensión arterial, la edad, el estado cardiovascular y la calidad de vida del diabético²⁴.

Los promedios de la circunferencia abdominal e IMC disminuyeron significativamente después de la intervención educativa, lo que representa cambios positivos de estos parámetros. Resultados muy parecidos a los encontrados en la investigación

realizada por Palmezano y Stepenka²⁵ en la ciudad de Maracaibo, con cambios en la circunferencia abdominal e IMC similares tanto en el hombre como en la mujer, contrario a esta investigación donde fue mayor en el sexo masculino.

Para evaluar el apego al tratamiento se utilizaron instrumentos que han sido clasificados en directos como son los parámetros bioquímicos y los indirectos como el Test de Morinsky-Green y Levine, escogidos por su bajo costo, practicidad y por la comodidad que implica para el paciente, ya que no es una técnica invasiva. Los parámetros bioquímicos glucemia en ayunas, postprandial y Hb glucosilada, disminuyeron significativamente, medidas que de manera específica revelan el adecuado control de la DM2. En un estudio similar lograron de manera importante la disminución de las cifras de glucemia²⁶. Los valores del Test de Morinsky - Green y Levine mejoraron, al observar diferencias descriptivas luego de la intervención educativa. Varios investigadores han encontrado una adherencia de aceptable a buena¹¹, mientras que otros²⁷ han observado resultados similares a los de la presente investigación. El proceso educativo debe ser continuo e integral, lo ideal es utilizar todos los medios posibles como complemento de lo que el médico y el equipo multidisciplinario de salud (educador, nutricionista, podólogo, otros.) deben enseñar en materia de diabetes²⁸.

El test del Diabetómetro permitió evaluar los conocimientos sobre esta enfermedad antes y después de las sesiones educativas, encontrando diferencias estadísticamente significativas, que indica que los pacientes mejoraron los mismos. En cuanto a los conocimientos sobre la enfermedad DM2, otros investigadores²⁶ también indagaron sobre esta variable, utilizando otro instrumento que muestra resultados semejantes. Se afirma que la educación del paciente es un factor clave que debe ser combinada con intervenciones motivacionales centradas en producir cambios significativos en el comportamiento del paciente con relación a su enfermedad y tratamiento. Cuando el paciente percibe que su perspectiva, vivencia y decisiones sobre la enfermedad se toman en cuenta, y se llega a acuerdos mutuos con

el profesional de la salud, se logran alternativas y decisiones conjuntas, mejorando tanto su satisfacción como los resultados clínicos; es por ello, que los pacientes deben ser protagonistas activos²⁹. Algunos resultados han mostrado que los profesionales sanitarios no suelen disponer de tiempo suficiente en sus consultas para trabajar estos aspectos³⁰.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las costumbres o creencias alimentarias de los pacientes, antes y después de la intervención educativa, mostrando que existió un cambio positivo en las mismas. Según López³¹, los pacientes diabéticos perciben a la DM2 como una enfermedad peligrosa que los lleva a un destino inevitable de deterioro orgánico con varias complicaciones, sin poder hacer nada por evitarlas o retardar su aparición. Los pacientes en el presente estudio se refieren a la enfermedad, como un malestar crónico, algo que les limita en varios aspectos de su vida. Con respecto a la alimentación los diabéticos expresaron comer “de todo” como una falta a la indicación médica, no toman en cuenta el balance del aporte nutricional ni calórico, abocándose solamente a evitar o no consumir en exceso los hidratos de carbono simples, por lo general cuando van al control médico. Una nutrición adecuada constituye el eje de la terapéutica del paciente diabético, cuyo objetivo es proporcionar al paciente una estrategia dietética que le permita mantener su metabolismo lo más cercano posible a lo normal, de tal forma que se garantice un aporte constante de energía y nutrientes³². Finalmente, hay coincidencia en lo descrito por otros autores³³, quienes resaltan la importancia de la falta de adherencia al tratamiento para el buen control metabólico, considerado un problema de salud pública, de allí la importancia de promover acciones para la prevención y vigilancia de este trastorno metabólico de manera continua a nivel institucional y comunitario.

Se concluye que después de la intervención educativa se observó un efecto estadísticamente significativo en la mejoría del apego al tratamiento, en las medidas antropométricas, en las cifras de glucemia y Hb glucosilada así como en los conocimientos en la mayoría de las áreas.

Se afianza la importancia de la continuidad de la atención de los médicos de familia y el trabajo en equipo con los endocrinólogos, internistas, nutricionistas, personal de enfermería, trabajo social y una comunidad organizada, que dispuestos a contribuir con el estado de salud del individuo, la familia y la comunidad, pueden lograr mejorar la adherencia al tratamiento, utilizando como estrategia la educación para La salud.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de esta investigación no tienen conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales del estado Trujillo, al personal de salud del Ambulatorio Barrio Adentro II en el sector Mesa Colorada en el Municipio Trujillo, muy especialmente a los pacientes y sus familias. Consideración especial al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de los Andes (CDCHTA) por financiar y contribuir en la investigación comunitaria para la realización del proyecto identificado con el Código M-1063-15-07-B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreática. *Endocrinol Nut* 2013;21:98-106.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación. [Internet] [citado 12 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>.
3. Tébar F, Escobar F. La diabetes mellitus en la práctica clínica. [Internet]. 16a. Madrid España. 2009. Editorial Médica Panamericana [Citado el 4 de mar. de 2014]; Disponible en : <http://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/3873/La-Diabetes-en-la-Practica-Clinica.html>
4. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Epidemiología de Morbilidad en Venezuela. [Internet]. 2011. [Citado 4 de jul. de 2014]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php%3Foption%3Dcom_phocadownload%26view%3Dcategory%26download.

5. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Epidemiología de Mortalidad en Venezuela. [Internet]. 2011. [Citado 4 de jul. de 2014]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option%3Dcom_phocadownload%26view%3Dcategory%26download
6. Hoyos T, Arteaga M, Muñoz M. Factores de no adherencia al tratamiento en personas con diabetes mellitus tipo 2 en el domicilio. La visión del cuidador familiar. *Invest Educ Enferm* 2011;29:194-203.
7. Durán B, Rivera B, Franco E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública Mex* 2001;43:233-236.
8. Gigoux J, Moya P, Silva J. Adherencia al tratamiento farmacológico y relación con el control metabólico en pacientes con DM2. *Chile Salud Pública* 2010;14:238-270.
9. Duran M, Forero L, Galvis L, Gallo P. Una aproximación al tema de adherencia terapéutica desde lo cultural. Trabajo de grado para optar al título de Enfermero. Bogotá [Internet]. 2010. [Citado 29 de junio de 2014]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/8621/1/535904.2010.pdf>.
10. Figueroa C, Gamarra G. Factores no asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos en un programa de control de riesgo cardiovascular. *Acta Med Colomb* 2013;38:213-221.
11. Terenchenco N, Baute A, Zamonsky J. Adherencia al tratamiento en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Biomedicina* 2015;10:20-33.
12. Medina A, Ellis E, Ocampo D. Impacto de un programa personalizado de educación en pacientes diabéticos tipo 2. *Acta Med Colomb* 2014;39:258-263.
13. Guzmán-Priego C, Baeza-Flores G, Atilano-Gimenez D, Torres-León J, León-Monragón O. Efecto de una intervención educativa sobre los parámetros bioquímicos de pacientes diabéticos de un servicio médico institucional. *Aten Fam* 2017;24:86.
14. Peñaloza L, Mejía M. Adherencia al régimen alimentario en los pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta ambulatoria, Mérida, Venezuela. [Trabajo Especial de Grado no publicada]. [Mérida]: Universidad de los Andes; 2004.
15. Morinsky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986;24:67.
16. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: S14-S80. (Supplement 1): S2-S3. <https://doi.org/10.2337/dc14-S002>
17. Varela A, Mejía M, D'Avila M, Díaz M. Autocuidado de los pies en pacientes diabéticos tipo 2. Hospital I Tulio Febres Cordero. La Azulita. Estado Mérida, Venezuela. *Médico de Familia* 2014;22:15-23.
18. Soriguer F, Goday A, Bosch A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gírbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
19. Moral J, Cerda M. Predictores psicosociales de adherencia a la medicación en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Iberoamericana de Psicología y Salud* 2015;6:19-27.
20. Pérez A, Carbonell L, García A, Garrote I, González S, Morales J. Intervención educativa en diabéticos tipo 2. *Rev Cuban Med Gen Integral* 2009;25:17-29.
21. Chi Z, Das S, Henry L. Rol del ejercicio en el manejo de la diabetes mellitus: escenario global. *Journal PubliCE* 2014. 8 [Citado 01 de sep. de 2015]. Disponible en: <http://g-se.com/en/salud-y-fitness/articulos/rol-del-ejercicio-en-el-manejo-de-la-diabetes-mellitus-escenario-global-1692>.
22. Ariza C, Gavara V, Muñoz A, Agüera F, Soto M, Lorca J. Mejora en el control de los diabéticos tipo 2, tras una intervención conjunta: educación diabetológica y ejercicio físico. *Aten Primaria* 2011;43:398-406.
23. Conthe P, Márquez E, Pinto J, Fernández N, Ollero M, Barragán B, Aliaga A, González M. Documento de consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. *Rev Clin Esp* 2014;14:336-344.
24. Yanes M, Calderín R, Cruz J, Brooks J. Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cuban Med Gen Integr* 2009;25:113-120
25. Palmezano M, Stepenka V. Efectos de la intervención educativa sobre los parámetros antropométricos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [Tesis de especialidad en Internet]. [Maracaibo] Universidad del Zulia. 2013. [Citado 26 de marzo de 2014]. Disponible en: http://tesis.luz.edu.ve/tde_arquivos/22/TDE-2013-11-20T09:40:40Z4288/Publico/palmezano_pinto_manuel_jose.pdf
26. Bail V, Pupkpo L, Azzollini S. Actitudes, afrontamiento y autocuidado en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Arg Salud Pública* 2012;3:15-23.

27. Bustos M, Mendoza S, Aguirre M, García M. Estrategia educativa para evaluar el nivel de conocimientos sobre medicamentos hipoglucemiantes en pacientes diabéticos tipo 2. *Aten Fam* 2013;20:14-21.
28. Bertoldo P, Ascar G, Campana Y, Martín T, Moretti M, Tiscornia L. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades crónicas. *Rev Cuban Farm* 2013;47:468-474.
29. Bolaños E, Sarría A. Perspectiva de los pacientes sobre la diabetes tipo 2 y relación con los profesionales sanitarios de atención primaria: un estudio cualitativo. *Aten Primaria* 2003;32:195-202
30. Orozco-Beltrán D, Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones. *Aten Primaria* 2016;48:406-420.
31. López K, Ocampo P. Creencias sobre su enfermedad, hábitos de alimentación, actividad física y tratamiento en un grupo de diabéticos mexicanos. *Medicina Familiar* 2007;9:80-86.
32. Martínez-Barbabosa I, Romero-Cabello R, Ortiz-Pérez H, Elizalde-Simón H, Gutiérrez-Cárdenas M, Aguilar-Venegas J y Shea M. La alimentación de pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con el desarrollo de infecciones en los pies. *Rev Biomed* 2014;25:119-127.
33. Gonzalez A, Gilbaja L, Villa E, Acevedo O, Ramirez M, Ponce E, Davila R. Nivel de adherencia al tratamiento y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolados. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* 2015;2:11-17.

CASO CLÍNICO

PARAGANGLIOMA TIROIDEO: REVISIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Oscar E. Molina S¹, Alejandra Almeida², Victoria de Barriola², Luis A. Ayala¹, Jesús E. Coll M³.

¹Clínica de Tiroides, Servicio de Cirugía General.²Clínica de Tiroides, Servicio de Anatomía Patológica.³Clínica de Tiroides, Servicio de Endocrinología. Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 47-52

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una paciente con un paraganglioma tiroideo, tumor neuroendocrino muy raro que puede ser confundido con lesiones epiteliales, especialmente con carcinoma medular de tiroides.

Caso Clínico: Paciente femenina de 68 años de edad quien fue sometida a lobectomía tiroidea derecha a la edad de 59 años por un nódulo benigno y quien ahora acude por presentar una masa cervical derecha en el sitio del lóbulo tiroideo operado; en vista de crecimiento progresivo de la lesión es reintervenida. Tanto el patrón histológico como inmunohistoquímico fueron consistentes con un paraganglioma.

Conclusión: El manejo de esta enfermedad es poco practicado debido a su baja incidencia; el estudio inmunohistoquímico es esencial para el diagnóstico.

Palabras Clave: Tumor tiroideo; paraganglioma de tiroides; paraganglioma cervical.

THYROID PARAGANGLIOMA: CLINICAL-PATHOLOGICAL REVIEW. ABOUT A CASE

ABSTRACT

Objective: To present the case of a patient with a thyroid paraganglioma, very rare neuroendocrine tumor that can be confused with epithelial lesions, especially with medullary thyroid carcinoma.

Clinical case: We report the case of a 68 years old woman who underwent right hemithyroidectomy for a benign lesion at the age of 59 years. She came back with a right cervical enlargement in the same site. Because of progressive growth of the lesion the patient was reoperated. Both, the histologic pattern of the lesion and immunohistochemistry studies were consistent with paraganglioma.

Conclusion: The management of this disease is little known due to its low incidence. Immunohistochemistry study is essential for the diagnosis.

Keywords: Thyroid tumors; thyroid paraganglioma; cervical paraganglioma

Artículo recibido en: Noviembre 2017. Aceptado para publicación en: Enero 2018.

Dirigir correspondencia a: Oscar E. Molina S. Email: oems_23@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son neoplasias que se originan de las células neuroendocrinas que constituyen los ganglios del sistema nervioso autónomo. Por tanto, su ubicación anatómica puede variar desde la base del cráneo hasta el suelo de la pelvis. La incidencia de paragangliomas en cabeza y cuello oscila entre 1 y 3%, representando 0,012% de todos los tumores de esta región¹⁻⁴.

En el glomus carotídeo, yugular, vagal, yugulotimpánico, laríngeo y orbitario están los ganglios que dan origen a los paragangliomas localizados en cabeza y cuello¹⁻⁴. Se han descrito otras ubicaciones poco frecuentes, como en la glándula tiroidea, siendo confundidos con nódulos tiroideos al examen clínico y ecográfico, lo cual conlleva a un manejo erróneo de esta patología^{1,2,5}.

El paraganglioma primario tiroideo es extremadamente infrecuente. Hasta el año 2013 se habían reportado en la bibliografía 35 casos⁶⁻¹⁰. Registros más recientes publican una incidencia de 0,01% de todas las neoplasias tiroideas diagnosticadas anualmente en USA⁴. Se ha propuesto que se originan en el ganglio nervioso del nervio laríngeo recurrente, que se encuentra en estrecha relación con la cápsula tiroidea, por lo que al crecer se puede presentar como un nódulo intratiroideo.

Se expone un caso de paraganglioma único, esporádico y no funcionante con la inusual localización en el área adyacente al nervio laríngeo recurrente derecho en un paciente previamente sometido a lobectomía derecha. La intención es resaltar las características histopatológicas e inmohistoquímicas de la enfermedad, exhortando a su sospecha como diagnóstico diferencial en los casos donde las características histológicas sean poco compatibles con neoplasias tiroideas comunes.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 68 años de edad quien acude a consulta, referida por endocrinólogo,

debido a presentar desde hace 1 año tumoración en la región cervical anterior con una tasa de crecimiento mayor al 20% según seguimiento clínico y ecográfico semestral. Antecedente de hipotiroidismo controlado en tratamiento con levotiroxina 100µg/día, tiroiditis de Hashimoto y nódulo tiroideo en lóbulo derecho con histología de hiperplasia folicular, el cual ameritó lobectomía derecha, cirugía realizada en otra institución 9 años previos a su enfermedad actual. Niega exposición a radiación y sus antecedentes familiares fueron sin importancia. Al examen físico se evidencia una masa sólida, bien delimitada, no dolorosa que se localiza en la región anterior del cuello, correspondiente al área del lóbulo tiroideo derecho y que crece hacia el área pretraqueal. No se palparon adenomegalias ni se evidenció alteración en la fonación.

La evaluación ecográfica concluye la presencia de un nódulo en el lecho tiroideo derecho con las siguientes características: heterogéneo, hipoeoico, de bordes bien definidos y dimensiones de 23 x 16 mm (figura 1) sin microcalcificaciones, flujo doppler periférico positivo y ausencia de adenomegalias cervicales (figura 2).

Se practica punción aspiración con aguja fina (PAAF) dirigida por eco, cuyo estudio citológico reporta material insuficiente para evaluación en dos oportunidades. En vista del crecimiento acelerado del nódulo, evidenciado en el seguimiento ecográfico semestral, y otras características de sospecha ya mencionadas, se decide practicar extracción del tumor con biopsia peroperatoria. De los hallazgos intraoperatorios resalta la presencia de un nódulo de aspecto macroscópico sugestivo de tejido tiroideo de 25 x 15 mm paratraqueal derecho en íntima relación con el nervio laríngeo recurrente derecho. El resultado de la biopsia peroperatoria fue diferido.

Histopatológicamente se observó una neoplasia de patrón organoide en el cual las células se distribuyen en nidos separados por tabiques de tejido conectivo con abundantes vasos capilares. Las células tienen límites citoplasmáticos poco definidos, el citoplasma es amplio, eosinófilo, granular y algunas células presentan citoplasma ligeramente

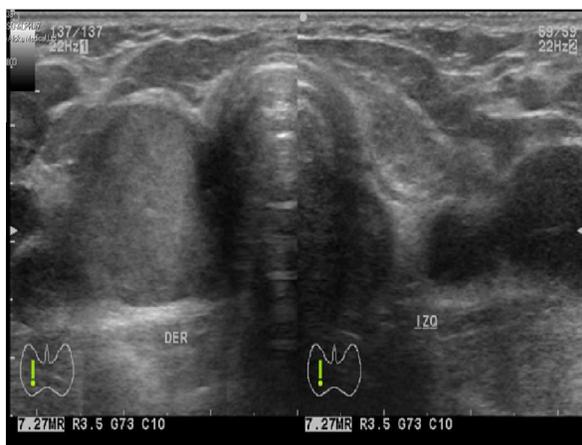


Figura 1. Ecografía en corte trasversal, se aprecia el lóbulo tiroideo izquierdo normal y la lesión sospechosa ocupando el sitio anatómico del lóbulo derecho con antecedente de extirpación quirúrgica.

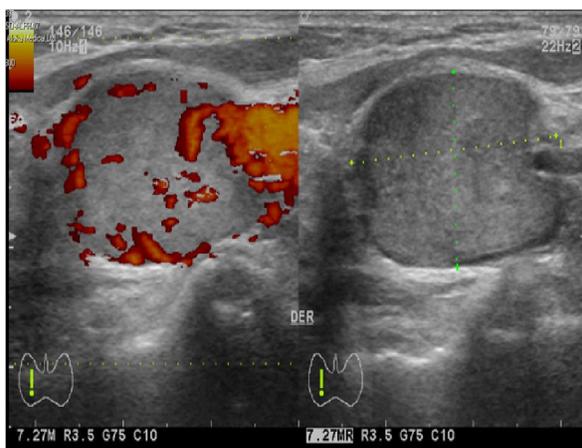


Figura 2. Eco tiroideo en corte trasversal: A.- Véase la vascularización periférica de la lesión al efecto doppler. B.- Véanse las características de la lesión: heterogénea, hipoeoica, bordes regulares.

basofílico. Los núcleos son hiper cromáticos, redondos y pleomórficos, algunas células presentan multinucleación. No se observaron mitosis típicas ni atípicas. No se evidenció tejido tiroideo remanente. El estudio inmunohistoquímico resultó negativo para TTF-1, citoqueratina AE1/AE3 (CK AE1/AE3) y antígeno carcinoembrionario (CEA). Fueron positivos cromogranina A, sinaptofisina en células neoplásicas y proteína S100 en células sustentaculares (figura 3) Todos estos hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos corresponden a paraganglioma.

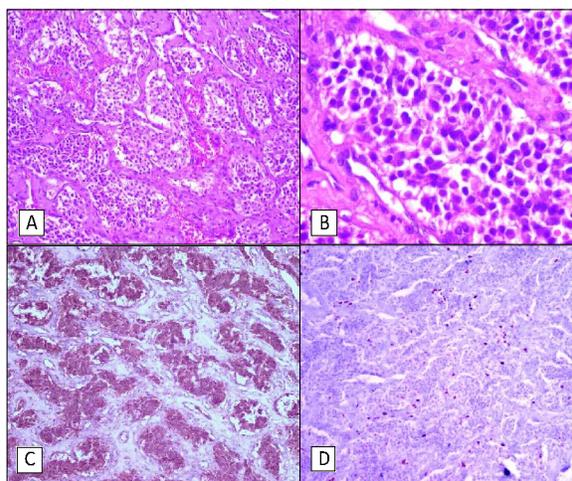


Figura 3. A.- Patrón organoide, formado por nidos de células rodeadas por tabiques de tejido conectivo vascularizado. HE, 100x. B.- Células de escaso citoplasma, núcleos hiper cromáticos, densos, redondeados y pleomórficos. Tabiques de tejido conectivo. HE, 400x. C.- Sinaptofisina, positivo granular en el citoplasma de las células neoplásicas. 40x. D.- Ki-67, índice de proliferación celular menor a 5%.

En el seguimiento postoperatorio se realizan las evaluaciones clínicas pertinentes, siendo negativa la determinación de catecolaminas en orina y la presencia de masas sospechosas en la tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis. No se realizaron pruebas de cribado familiar, sin embargo al interrogatorio no hay datos de sospecha para enfermedad hereditaria. En base a esto se concluye el diagnóstico de paraganglioma único, esporádico y no funcionante.

DISCUSIÓN

El Paraganglioma primario de tiroides es un tumor neuroendocrino infrecuente. Este es el primer caso documentado en nuestra experiencia y la poca casuística disponible en la literatura universal, confirman la rareza de la enfermedad.

La mayoría de los casos reportados son en adultos, con rango de edades entre 25 y 78 años, y una media que varía de 47 a 50 años según la serie. El sexo femenino es el más afectado con una relación de 5,3:1 con respecto al masculino⁹. Clínicamente la mayoría de los pacientes presentan una masa asintomática y única en la región cervical. Se

ha descrito que 14% de los pacientes cursan con tumores múltiples localizados en el cuerpo carotídeo y/o en el ganglio vagal, por lo que es importante investigar enfermedad múltiple en todos los casos^{3,11-14}.

No existen reportes de casos diagnosticados por estudios de imágenes. El ultrasonido con efecto doppler reporta una lesión nodular, sólida, hipoeoica, bien delimitada de tamaño variable e hipervascularizada, características que lo hacen indistinguible de las neoplasias tiroideas comunes. El CT-PET, TAC y gammagrafía tiroidea no son estudios de rutina, y sus hallazgos tampoco permiten distinguirlos de otras neoplasias tiroideas^{15,16}.

Debido a que el paraganglioma tiroideo es una neoplasia muy infrecuente clínicamente no se sospecha y el diagnóstico es realizado por el espécimen de resección del tumor⁴. La PAAF no suele ser de utilidad diagnóstica ya que es frecuentemente confundido con carcinoma medular de tiroides¹⁷.

Los hallazgos intraoperatorios coinciden con un nódulo inmerso en el parénquima tiroideo o adyacente al mismo bajo la cápsula tiroidea. Debido a la naturaleza benigna de estas lesiones la lobectomía es el tratamiento de elección^{18,19}. La biopsia peroperatoria es un recurso frecuentemente empleado, sin embargo los artículos de revisión informan de 22 casos de paragangliomas con biopsia por corte congelado donde sólo 1 del total de los casos propuso el diagnóstico intraoperatorio de paraganglioma, siendo el resto de los casos con diagnóstico diferido⁵, similar a nuestro caso.

Histológicamente el tumor está rodeado por una fina cápsula fibrosa. Está formado por dos tipos de células: las principales y las células sustentaculares³. Las células principales del paraganglioma tiroideo, al igual que otros paragangliomas de otras localizaciones, expresan inmunomarcaje positivo para cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neural específica y son negativos para citoqueratinas, hormona paratiroidea, calcitonina y CEA. Las células

sustentaculares expresan proteína ácido gliofibrilar y proteína S100³.

Los diagnósticos diferenciales incluyen neoplasias foliculares, carcinoma renal de células claras metastásico, tumor neuroendocrino metastásico, carcinoma medular de tiroides, tumor trabecular hialinizante y proliferación paratiroidea intratiroidea^{3,17}. Las características histológicas de las neoplasias foliculares son distintas al paraganglioma, las células foliculares se disponen en folículos, trabéculas, sólidos, microfoliculos y otros patrones histológicos. Además, son positivas para el inmunomarcaje de tiroglobulina, TTF-1 y citoqueratinas de bajo peso molecular³.

El carcinoma renal de células claras es uno de los tumores que con mayor frecuencia hacen metástasis en la glándula tiroides. La información clínica y estudios de imagen son útiles para precisar la presencia de un tumor renal. Histológicamente son células de amplio citoplasma claro y núcleos redondos con nucléolos, en patrón sólido, alveolar y acinar, con trama vascular delgada. Estos tumores son negativos para marcadores tiroideos, marcadores neuroendocrinos y expresan citoqueratina, CD10 y vimentina³.

Los carcinomas neuroendocrinos metastásicos tienen una histología similar pero el tipo de crecimiento es invasivo, son multifocales, presentan formación de rosetas y son positivos para CEA³.

El tumor hialinizante trabecular, también llamado adenoma hialinizante trabecular y adenoma tipo paraganglioma de tiroides, es una neoplasia originada de las células foliculares que tiene un patrón trabecular con abundantes capilares que asemeja a neoplasias neuroendocrinas. Sin embargo, las células son de citoplasma eosinófilo claro con nucléolos y están dispuestas en islas separadas por tabiques de material hialino. Esta neoplasia es positiva para los marcadores tiroideos y clásicamente negativa para marcadores neuroendocrinos³. Se han descrito adenomas tipo paraganglioma de tiroides con cromogranina A y enolasa neuronal específica positivas, en cuyos

casos el diagnóstico diferencial es más difícil⁴. Existe una variante tipo paraganglioma del carcinoma medular de tiroides en cuyo caso es importante realizar el diagnóstico diferencial. Histológicamente las células son poligonales, de bordes citoplasmáticos bien definidos, citoplasma eosinófilo finamente granular y núcleos redondos a ovales; se distribuyen en trabéculas o nidos separadas de finos vasos capilares. El carcinoma medular de tiroides presenta inmunomarcaje positivo fuerte para citoqueratinas, calcitonina, cromogranina, sinaptofisina y CEA, y es negativo para tiroglobulina y TTF-1. Los paragangliomas son negativos para citoqueratinas, TTF-1, calcitonina y CEA³. Además muestran positividad para s100 en las células sustentaculares⁴.

La proliferación paratiroidea intratiroidea es positivo para citoqueratina AE1/AE3, hormona paratiroidea y cromogranina A; y es negativo para tiroglobulina y calcitonina³.

Los criterios de malignidad son los mismos aplicados en paragangliomas de otras localizaciones. En estos casos suelen metastatizar a ganglios linfáticos regionales, así como a pulmón, hígado, hueso y piel. Existen paragangliomas primarios de pulmón y de piel, que pueden presentarse como múltiples tumores sin considerarse enfermedad metastásica, debido a su buen pronóstico. Sin embargo, el comportamiento biológico impredecible de algunos casos justifica que se realice seguimiento clínico prolongado^{3,4}.

En el seguimiento de estos casos está descrito que el 14% cursa con tumores múltiples por lo cual se deben realizar el rastreo corporal con meta-yodobencilguanidina o la TAC cervico-abdomino-pélvica. Es necesaria la determinación repetida de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en el volumen de orina acidificada y recolectada en 24 horas para confirmar la posible producción hormonal⁸.

El 30% de los paragangliomas cervicales son hereditarios por lo cual realizar pruebas de cribado familiar son bien justificadas en todos los casos¹². La alteración genética más relacionada

con el desarrollo de paragangliomas cervicales es la mutación de los genes SDHA, SDHC los cuales codifican para la síntesis de la enzima Succinato Deshidrogenasa. También deben realizarse estudios genéticos para las enfermedades de Von Hippel-Lindau y Neurofibromatosis tipo 1⁹.

CONCLUSIÓN

El paraganglioma tiroideo es un tumor infrecuente, por lo cual su sospecha clínica es baja. Los métodos utilizados de rutina para el estudio de masas cervicales son poco efectivos para su diagnóstico siendo la inmunohistoquímica indispensable en todos los casos. La cirugía es el tratamiento de elección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliwer KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ. Paragangliomas: assessment of prognostic by histologic, immunohistochemical and ultrastructural techniques. *Hum Pathol* 1989;20:29-39.
2. Aydoğan Bİ, Dizbay Sak S, Güllü S. Cervical paraganglioma mimicking thyroid nodule: A rare clinical case. *Case Rep Endocrinol* 2016;2016:1-3.
3. Lee S, Policarpio-Nicolas M. Thyroid paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2015 [Consulta 24 agosto 2017];139:1062-1067.
4. Feghaly J, Astras G, Loizou M, Panayiotou G, Mooradian A. Primary paraganglioma of the thyroid gland: clinical and immunohistological analysis with review of literature. *Euro Med J* [Internet]. 2016 [Consulta 26 agosto 2017];1:101-106.
5. Ferri E, Manconi R, Armato E, Ianniello F. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinic pathologic and immunohistochemical study with review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;92:97-102.
6. Van Miert PJ. The treatment of chemodectomas by radiotherapy. *Proc R Soc Med* 1964;57:946-951.
7. Yano Y, Nagahama M, Sugino K, Ito Ku, Kameyama K, Ito Ko. Paraganglioma of the thyroid: report of a male case with ultrasonographic imagings, cytologic, histologic and immunohistochemical features. *Thyroid* 2007;17:575-578.
8. Tiong HY, White SA, Roop L, Furness PN, Nicholson ML. Paraganglioma-an unusual solitary nodule of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:720-721

9. Yu BH, Sheng WQ, Wang J. Primary paraganglioma of thyroid gland: A clinico pathologic and Immunohistochemical analysis of three cases with review of literature. *Head Neck Pathol* 2013;7:373-380.
10. Kronz JD, Argani P, Udelsman R, Silverberg L, Westra WH. Paraganglioma of the thyroid: two cases that clarify and expand the clinical spectrum. *Head Neck* 2000;22:621-625.
11. Cayot F, Bastien H, Justrabo E, Mottot C, Cuisenier J, Bruchon Y, Cabanne F. Multiple paragangliomas of the neck localized in the thyroid region. Papillary thyroid cancer associated with parathyroid adenoma. *Sem Hop* 1982;58:2004-2007.
12. Haegert DG, Wang NS, Farrer PA, Seemayer TA, Thelmo W. Non-chromaffin paragangliomatosis manifesting as a cold thyroid nodule. *Am J Clin Pathol* 1974;61:561-570.
13. Hughes JH, El-Mofty S, Sessions D, Liapis H. Primary intrathyroidal paraganglioma with metachronous carotid body tumor: report of a case and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1997;193:791-796.
14. Napolitano L, Francomano F, Angelucci D, Napolitano AM. Thyroid paraganglioma: report of a case and review of the literature. *Ann Ital Chir* 2000;71:511-514
15. Schmit GD, Gorman B, van Heerden JA, Gharib H. Inferior laryngeal paraganglioma mimicking a primary thyroid tumor. *Endocr Pract* 2006;12:432-435.
16. Foppiani L, Marugo A, Del Monte P, Sartini G, Bandelloni R, Marugo M, Bernasconi D. Thyroid paraganglioma manifesting as hot toxic nodule. *J Endocrinol Invest* 2005;28:479-480
17. Imge B, Dizbay S, Güllü S. Cervical paraganglioma mimicking thyroid nodule: A rare clinical case. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 2016 [Consulta 30 agosto 2017]; 2016:1-3.
18. De Vries EJ, Watson CG. Paraganglioma of the thyroid. *Head Neck* 1989;11:462-465.
19. LaGuette J, Matias-Guiu X, Rosai J. Thyroid paraganglioma: A clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol* 1997;2:748-753.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE TERAPIAS EMERGENTES

Ronald Serrano Uribe¹, Francisco Cammarata-Scalisi², Yajaira Briceño¹, Gustavo Adolfo Hernández¹.

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ²Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 53-58

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de osteogénesis imperfecta (OI) tipo 1 y revisar el tema, con énfasis en las opciones terapéuticas farmacológicas emergentes.

Caso Clínico: Paciente femenina de 4 años de edad con antecedentes familiares en el linaje paterno de osteogénesis imperfecta tipo 1. Producto de tercera gestación, obtenida por cesárea segmentaria a las 37 semanas. Se evidenciaron escleróticas azules. Presentó adecuada progresión de talla con déficit ponderal discreto, dentición normal y desarrollo psicomotor acorde a su edad. A los 16 meses de edad, posterior a caída de su propia altura, presentó fractura en región frontal craneal, y a los 2 años de edad, fractura en antebrazo izquierdo. En evaluaciones subsiguientes se observó leve deformidad en genu valgo que no limitaba la deambulacion. En la analítica destaca calcio sérico 9,2 mg/dL, fósforo 5,2 mg/dL, fosfatasa alcalina 590 U/L, PTH 15,7 pg/mL. Densitometría ósea reporta Z-score de 0,5 en columna lumbar y de 1,5 en cuerpo entero, compatible con masa ósea adecuada para edad cronológica. Edad ósea también acorde a su edad cronológica. Se inició tratamiento con bifosfonatos (ácido zoledrónico 0,05 mg/kg en infusión, de forma semestral) sin observarse nuevos episodios de fracturas. El Servicio de Genética confirmó mutación en el gen *COL1A1* compatible con osteogénesis imperfecta tipo I.

Conclusión: Se reportan diversas terapias emergentes, algunas ensayadas en modelos experimentales, con resultados promisorios en el tratamiento de este cuadro tan incapacitante, demostrando una disminución significativa en el número de fracturas, la percepción del dolor y la funcionalidad en los pacientes que padecen de OI.

Palabras Clave: Osteogénesis imperfecta; bifosfonatos; terapia anti resortiva.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: REPORTING A CASE AND REVIEW OF EMERGING THERAPIES

ABSTRACT

Objective: To report a case of osteogenesis imperfecta (OI) type 1 and review the topic, with emphasis on emerging pharmacological therapeutic options.

Clinical case: Female patient of 4 years of age with a family history in the paternal lineage of OI type 1. Product of third pregnancy, obtained by segmental cesarean at 37 weeks. Blue sclera were evident. She presented adequate height progression with discrete weight deficit, normal dentition and psychomotor development according to her age. At 16 months of age, after falling from her own height, she presented a fracture in the frontal cranial region, and at 2 years of age, a fracture in the left forearm. Subsequent evaluations showed mild deformity in genu valgus that did not limit walking. Biochemical analysis: serum calcium 9.2 mg/dL, phosphorus 5.2 mg/dL, alkaline phosphatase 590 U/L, PTH 15.7 pg/mL. Bone densitometry reports a Z-score of 0.5 in lumbar spine and 1.5 in the whole body, compatible with adequate bone mass for chronological age. Bone age also according to her chronological age. Treatment with bisphosphonates (zoledronic acid 0.05 mg/kg in infusion, twice a year)

Artículo recibido en: Agosto 2017. Aceptado para publicación en: Noviembre 2017.

Dirigir correspondencia a: Ronald Serrano Uribe. Email: rounnald@gmail.com

was initiated, without new episodes of fractures. The Genetic Unit confirmed mutation in the *COL1A1* gene compatible with osteogenesis imperfecta type I.

Conclusion: Several emerging therapies are reported, some of them tested in experimental models, with promising results in the treatment of this disabling condition, demonstrating a significant decrease in the number of fractures, the pain perception and functionality in patients with OI.

Keywords: Osteogenesis imperfect; bisphosphonates; anti-resorptive therapy.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un cuadro clínico heterogéneo de origen hereditario caracterizado por una alteración en el metabolismo óseo, con una prevalencia de 6 a 7 por cada 100.000 nacimientos^{1,2}. Se caracteriza por riesgo incrementado de fracturas, deformidades en huesos largos, colapso vertebral, además de manifestaciones no esqueléticas como cambios de coloración en escleróticas, hiperlaxitud en ligamentos, pérdida auditiva y alteraciones en la dentición³. En la mayoría de los pacientes es causada por mutaciones dominantes en los genes *COL1A1* o *COL1A2* lo cual lleva a un defecto cuantitativo o cualitativo en la síntesis o translocación del colágeno tipo I^{4,5}.

El manejo clínico de la OI es multidisciplinario, comprende desde la rehabilitación física y los procedimientos quirúrgicos, al manejo de la audición, anomalías dentales y pulmonares, así como el uso de los bifosfonatos para reducir el riesgo de fractura presente en estos pacientes. Sin embargo los tratamientos médicos actuales son exclusivamente sintomáticos y no alteran el curso de las mutaciones en el colágeno⁶.

Los objetivos del tratamiento van encaminados a solucionar los problemas más frecuentes de la OI, aumentar la masa ósea, disminuir el número de fracturas, mantener la estatura normal y lograr que el niño tenga una vida lo más cercana posible a la normalidad. En éste sentido la terapia anti resortiva ósea juega un papel esencial, sin embargo deben conocerse las modificaciones de ésta terapia y opciones emergentes⁷. Se presenta un caso de osteogénesis imperfecta (OI) tipo I

y se revisa el tema, con énfasis en las opciones terapéuticas farmacológicas emergentes.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 4 años de edad, con diagnóstico de osteogénesis imperfecta desde su nacimiento. Fue producto de la tercera gestación de una pareja proveniente del municipio de Guaraque en el estado Mérida, con antecedentes en el linaje paterno de osteogénesis imperfecta de tipo I (padre, 6 tíos y abuela paterna). Es la tercera de una prole de tres hermanos; el mayor, masculino de 16 años presenta OI tipo I y el siguiente en sucesión, también masculino de 10 años, presenta catarata congénita en ojo izquierdo. Los progenitores niegan consanguinidad. Embarazo controlado a partir del primer mes de gestación, niega complicaciones. Obtenida por cesárea segmentaria a las 37 semanas, con peso de 2600 g (SDS -1,4) y longitud 51 cm (SDS 1,4). El Apgar fue de 8 al primer minuto y de 9 a los 5 minutos de vida. Se evidenciaron escleróticas azul-grisáceas. No ameritó hospitalización neonatal. Después de nacer, su seguimiento fue realizado por genética, endocrinología pediátrica y ortopedia. En dichas evaluaciones presentó adecuada progresión de talla con déficit ponderal discreto y posterior recuperación, dentición normal y desarrollo psicomotor acorde a su edad. A los 16 meses de edad, posterior a caída de su propia altura, presentó fractura en región frontal craneal, así mismo a los 2 años de edad fractura en antebrazo izquierdo. En evaluaciones subsiguientes se observó leve deformidad en genu valgo que no limitaba la deambulaci3n. Se diagnosticó trastorno de hiperactividad con déficit de atenci3n (con importante implicaci3n en el aumento del riesgo de fracturas) y se inicia tratamiento con risperidona.

En la analítica destaca calcio sérico 9,2 mg/dL, fósforo 5,2 mg/dL, fosfatasa alcalina 590 U/L, PTH 15,7 pg/mL. Hemograma, funcionalismo tiroideo y renal normales. Densitometría ósea reporta Z-score de 0,5 en columna lumbar y de 1,5 en cuerpo entero, compatible con masa ósea adecuada para edad cronológica. Edad ósea (evaluada a través de rayos x de mano izquierda) también acorde a su edad cronológica. En conjunto con ortopedia, se inició tratamiento con bifosfonatos, específicamente ácido zoledrónico 0,05 mg/kg en infusión, de forma semestral, sin observarse nuevos episodios de fracturas. Fue confirmada por la unidad de genética una mutación en el gen COL1A1 compatible con osteogénesis imperfecta tipo I. Se realizó asesoría genética a la familia y actualmente se realiza manejo multidisciplinario.

DISCUSIÓN

La OI es un grupo de enfermedades genéticas con una característica común: formación “imperfecta” del hueso, producida principalmente por defectos cualitativos o cuantitativos del colágeno tipo I. Su principal consecuencia desde el punto de vista clínico es la tendencia a fracturas patológicas por fragilidad ósea excesiva, que provoca muchas veces una calidad de vida limitada en las personas afectadas, con frecuentes deformidades e invalidez. El diagnóstico de OI es eminentemente clínico y constituye una característica importante su marcada heterogeneidad clínica y genética. En el aspecto clínico se pueden encontrar pacientes con muy pocas fracturas y talla conservada, que es el fenotipo del caso presentado, y otros con marcada reducción de la talla, deformidades secundarias y un número considerable de fracturas. El comportamiento clínico se corresponde ante todo con la mutación genética que haya producido la enfermedad y en segundo lugar, con particularidades propias de cada individuo⁸.

El propósito de la revisión de este caso clínico es mostrar las diferentes manifestaciones clínicas y bioquímicas de la osteogénesis imperfecta presentes en nuestro paciente, así como revisar las opciones terapéuticas disponibles y emergentes. La OI se clasifica en base a consideraciones

genéticas, radiológicas y clínicas. Sin embargo, la clasificación clínica, basada en las frecuentes manifestaciones observadas en niños y adultos, adquiere mayor utilidad al permitir determinar la severidad leve, moderada, severa o enfermedad letal⁹.

Los casos de OI tipo I se manifiestan con fracturas al nacer únicamente en el 8% de los pacientes; hasta el 23% presenta fracturas en el primer año de vida, el 45% en la edad preescolar, y el 17% en la escolar. También se menciona que las deformidades en las extremidades son moderadas, ejemplo de éstas serían la curvatura anterior y lateral del hueso femoral, o la curvatura anterior de la tibia, las cuales clásicamente se inician en el periodo postnatal; en nuestro caso se observó deformidad en genu valgo. Además, es común que se desarrolle escoliosis o cifosis y pérdida auditiva hasta en el 50% de los pacientes, en nuestro caso aún no documentada. Son frecuentes los cambios de coloración a nivel de escleróticas, mientras que la dentinogénesis imperfecta se presenta en los casos de expresión severa⁹.

Generalmente, los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo y mineral son normales en la OI de tipo I. Algunas anomalías pueden orientar el diagnóstico, tales como la elevación de fosfatasa alcalina, hipercalcemia cuya magnitud refleja la severidad de la enfermedad ósea, marcadores de formación ósea bajos y marcadores de resorción ósea elevados, principalmente en sujetos severamente afectados⁹.

En cuanto al tratamiento, los bifosfonatos son fármacos antiresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI. Se han observado efectos positivos en la histología del hueso que incluyen un aumento del número de trabéculas y engrosamiento cortical, así como un aumento del Z Score vertebral en la absorciometría con rayos x de doble energía (DXA). Los estudios en niños han demostrado que las ganancias son máximas en los 2-4 primeros años del tratamiento. Los estudios controlados demuestran que los bisfosfonatos mejoran la geometría vertebral, incrementan el índice de masa ósea y disminuyen la incidencia de

fracturas y dolor^{10,11}.

En éste sentido, el alendronato, pamidronato, risedronato y el olpadronato han sido ampliamente estudiados en diversas series de casos con resultados satisfactorios^{12,16}. Lamentablemente en la actualidad no se cuenta con éstos fármacos para el tratamiento de osteopatías con baja densidad ósea en nuestro país. Sin embargo se cuenta con un bifosfonato potente que inicialmente fue aprobado en el tratamiento de mieloma múltiple, otras osteopatías neoplásicas y enfermedades con osteopenia severa, el ácido zoledrónico, que es un fármaco de tercera generación y constituye uno de los agentes disponibles más eficaces^{17,20}.

En un estudio mexicano, Sánchez y col estudiaron la eficacia y seguridad del ácido zoledrónico en 14 pacientes, con una mediana de edad de 6 años, en su mayoría con OI tipo I (42,9%). Se evaluó la intensidad del dolor, la clase funcional de Bleck, frecuencia de fracturas, parámetros bioquímicos así como presencia de reacciones adversas a corto y mediano plazo. Se encontró mejoría significativa en la escala funcional y en la percepción del dolor, así mismo, el número de fracturas previas al tratamiento fue de 5 (1-15) y después del tratamiento de 1 (0-2). No hubo diferencias significativas en las mediciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona. Los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre y dolor óseo en los cinco días posteriores a la infusión, que cedieron con paracetamol. No se observaron efectos adversos a largo plazo como hipocalcemia o hipoparatiroidismo²¹.

Por su parte, Kumar y col evaluaron un total de 26 niños con diagnóstico de OI, recibiendo dosis cíclica de ácido zoledrónico por una duración media de 36 meses a intervalos cuatrimestrales, se evaluó el perfil de seguridad del fármaco, considerando las reacciones adversas inmediatas y tardías en un período de seguimiento de 7 años. No se observaron efectos adversos a largo plazo (incluyendo osteonecrosis de la mandíbula); en cuanto a los efectos adversos inmediatos se observó en 11% de los pacientes reacciones de fase aguda (síntomas pseudo gripales) y el 3%

de los casos hipocalcemia sintomática 15 días después de la infusión. Se evidenció reducción significativa en el número de fracturas²².

El ranelato de estroncio se perfila como una terapia atractiva y prometedora en el tratamiento de ésta entidad; a diferencia de los bifosfonatos presenta un modo de acción dual, siendo capaz de mantener la formación ósea y simultáneamente reducir la resorción. Shi y col estudiaron el efecto del fármaco en animales de experimentación (ratón oim/oim) por un período de 11 semanas, observaron disminución en la frecuencia de fracturas en comparación al grupo control así como mejoría significativa en la densidad ósea con mantenimiento de los indicadores de formación y reducción de resorción²³.

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y otras células inmunitarias. Esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto, lo que lleva a una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Se administró Denosumab por vía subcutánea a dosis de 1 mg/kg, cada 3 meses a cuatro niños con OI tipo VI que tuvieron pobre respuesta a los bifosfonatos, y 36 horas después se comenzó a suministrar vía oral suplementos de calcio (750 mg/día) y vitamina D (500 UI/día), durante 2 semanas. Los marcadores de resorción ósea disminuyeron al rango normal posterior a cada ciclo de tratamiento (pro-péptido amino terminal del colágeno tipo 1, desoxypiridolina urinaria) en estos fenotipos severos de OI²⁴.

Una terapia novedosa en cuanto al anabolismo óseo, lo constituye el uso de los anticuerpos neutralizadores de la esclerostina (Scl-Ab), los cuales han demostrado eficacia en estudios preclínicos a través de la vía de señalización *WNT*. Sinder y col demostraron que el uso de ésta terapia logró estimular la formación ósea en modelos experimentales animales que padecen de OI tipo IV, llevando a un incremento de la masa ósea de huesos largos con mejoría de parámetros mecánicos e incremento de indicadores de

formación (osteocalcina)²⁵.

Un inconveniente de los fármacos antiresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea; un descenso sostenido de la remodelación ósea durante el crecimiento longitudinal puede resultar perjudicial, porque se pueden acumular residuos de cartílago de crecimiento en el tejido óseo trabecular; este cartílago calcificado tiene una alta densidad mineral (aumenta el valor de la densitometría) pero es menos resistente y se puede fracturar. Por otra parte, la baja actividad remodeladora puede retrasar la regeneración ósea tras la realización de osteotomías en los enclavamientos intramedulares, esto hace que se recomiende retrasar el ciclo de tratamiento en 4-6 meses tras estas intervenciones, pero no tras una fractura²⁶.

Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la OI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para estos niños. Al inhibir la expresión del gen mutado introduciendo ribozimas (ARN con actividad enzimática) o nucleótidos antisentido que anulen el producto del gen mutado, se logrará dejar intacto el producto del gen normal y permitirá convertir los tipos graves en formas leves, aunque con menos colágeno²⁶.

CONCLUSIÓN

Los bifosfonatos son fármacos antiresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI, con efectos positivos en la histología del hueso, aumento del Z-Score vertebral en la DXA y disminución de la frecuencia de fracturas; el alendronato, risedronato, olpadronato y sobre todo el pamidronato, han sido ampliamente estudiados en diversas series de casos con resultados satisfactorios. El ácido zoledrónico ha demostrado una reducción significativa en el número de fracturas así como un adecuado perfil de seguridad en niños con OI. Otros medicamentos como el ranelato de estroncio, el Denosumab, un anticuerpomonoclonal que se une al RANKL, y el uso de los anticuerpos neutralizadores de

la esclerostina (Scl-Ab), se perfilan, gracias a resultados en modelos experimentales, como terapias atractivas y prometedoras en el tratamiento de ésta entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:55-63.
2. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for OI show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2012;30:434-438.
3. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:540-557.
4. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3095-3103.
5. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfect classification? *J Pediatr* 2014;90:536-541.
6. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly* 2016;20;146:w14322.
7. Engelbert RH, Pruijjs HE, Beemer FA. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1590-1594.
8. McCarthy EF. Genetic diseases of bones and joints. *Semin Diagn Pathol* 2011;28:26-36.
9. Siddiqui YS, Sherwani MA, Khan AQ, Gupta A. Osteogenesis imperfecta. *Med J* 2011;32:645-646.
10. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-952.
11. Russell RG. Biophosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119 Suppl 2:S150-62.
12. Allgrove J. Biphosphonates. *Arch Dis Child* 1997;76:73-75.

13. Munns CF, Rausch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20:1235-1243.
14. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogénesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005088:1-72.
15. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with olpadronate. *Eur J Pediatr* 1997;156:792-794.
16. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: 2 year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363:1427-1431.
17. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:55-63.
18. Almeida M, Uenis T, Guarniero R. The effect of zoledronate Turing bone Ealing. *J Orthopaed Traumatol* 2010;11:7-12.
19. Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis impefecta. *J Bone Miner Metab* 2010;28:451-455.
20. Vuorimies I, Toivainen-Salo S, Hero M. Zoledronic acid in children with osteogenesis impefecta. *Horm Res Peadiatr* 2011;75:546-553.
21. Sánchez L, Cabrera A, Palacios G, De la fuente B. Ácido zoledrónico (zolendronato) en niñoscon osteogénesis imperfecta (OI). *Gac Med Mex* 2015;151:164-168.
22. Kumar C, Panigrahi I, Somasekhara Aradhya A, Meena BL, Khandelwal N. Zoledronate for osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:947-952.
23. Shi C, Hu B, Guo L, Cao P, Tian Y, Ma J, Chen Y, Wu H, Hu J, Deng L, Zhang Y, Yuan W. Strontium Ranelate reduces the fracture incidence in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2016;31:1003-1014.
24. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in Osteogenesis Imperfecta Type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:183-188.
25. Sinder BP, White LE, Salemi JD, Ominsky MS, Caird MS, Marini JC, Kozloff KM. Adult Brl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta demonstrates anabolic response to sclerostin antibody treatment with increased bone mass and strength. *Osteoporos Int* 2014;25:2097-2107.
26. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A, Fernandez-Arroyo A. Bone healing in children with osteogénesis imperfecta. Treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005;25:332-335.