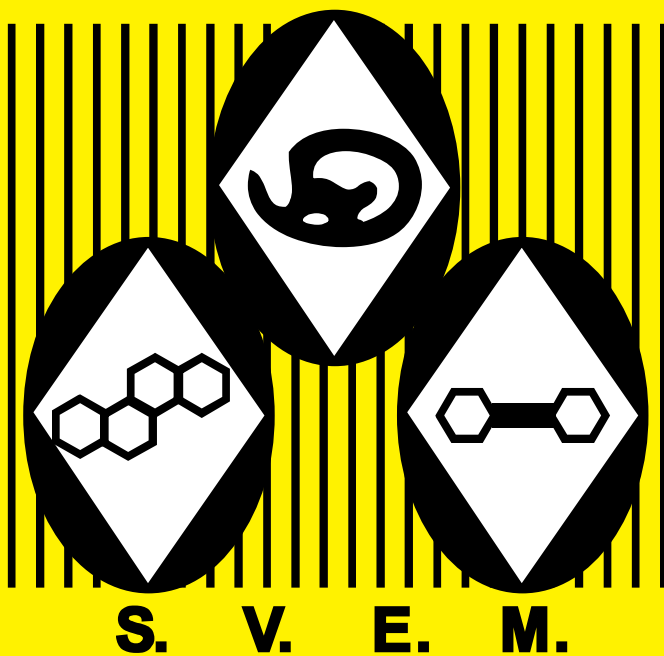


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 19 número 2: Mayo-Agosto 2021 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. Imperia Brajkovich. *Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela.*

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

Dra. Joalice Villalobos. *Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas La Sagrada Familia, Maracaibo-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 2018-2021.

PRESIDENTE:

Ingrid Yépez.

VICEPRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

SECRETARIO:

Roald Gómez.

TESORERO:

Tulio López.

1er. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

2do. VOCAL:

Tanit Huérfano.

3er. VOCAL:

Gerardo Rojas.

DIRECCIÓN de la SVEM:

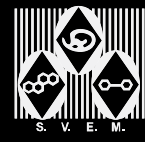
Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

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:** Trimestral
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:** \$ 20
Precio anual institucional: \$ 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

- LA ENDOCRINOLOGÍA INFANTO JUVENIL EN VENEZUELA. RESEÑA HISTÓRICA** 70
Hernán Nieves Berti

Revisión

- HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y SU RELACIÓN CON EL DAÑO CARDIOVASCULAR. ANÁLISIS DEL EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA TSH. REVISIÓN NARRATIVA** 73
Nadia Diego Tene, Geritza Urdaneta, Nelson Muñoz, Adriana Pedreáñez

Original

- CONOCIMIENTO DE PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2 SOBRE SU ENFERMEDAD** 83
Velásquez E., Hernández P.
- FRECUENCIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL 450 EN LA CIUDAD DE DURANGO, MÉXICO** 97
Edgar García-Torres, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas- González

Casos Clínicos

- VIRILIZACIÓN CAUSADA POR TUMOR OVÁRICO DE CÉLULAS ESTEROIDEAS SIN OTRA ESPECIFICACIÓN** 105
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil
- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES** 113

Contents

Editorial

- CHILDHOOD ENDOCRINOLOGY IN VENEZUELA. HISTORICAL REVIEW** 70
Hernán Nieves Berti

Review

- SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ITS RELATIONSHIP TO CARDIOVASCULAR DAMAGE. ANALYSIS OF THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF TSH. NARRATIVE REVIEW** 73
Nadia Diego Tene, Geritza Urdaneta, Nelson Muñoz, Adriana Pedreáñez

Original

- KNOWLEDGE OF PEOPLE WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ABOUT THEIR DISEASE** 83
Velásquez E., Hernández P.

- FREQUENCY AND CLINICAL FINDINGS OF THYROID CARCINOMA IN PATIENTS AT THE 450 GENERAL HOSPITAL IN THE CITY OF DURANGO, MEXICO** 97
Edgar García-Torres, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas- González

Clinical Cases

- VIRILIZATION CAUSED BY OVARIAN STEROID CELL TUMOR, NOT OTHERWISE SPECIFIED** 105
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

- INSTRUCTIONS TO AUTHORS** 113

ENDOCRINOLOGÍA INFANTO JUVENIL EN VENEZUELA. RESEÑA HISTÓRICA

Palabras de inauguración del XXI Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dr. Roberto Lanés”. Caracas, septiembre 2020

Hernán Nieves Berti

Unidad de Endocrinología Uniendo, Caracas, Venezuela

Las primeras noticias de esta especialidad recuerdo haberlas tenido cuando hacía mi curso de Postgrado en Pediatría en el Hospital Universitario de Caracas los años 1961, 62 y 63, siendo jefe del Servicio el ilustre pionero de la Pediatría Venezolana el Dr. y Profesor Pastor Oropeza, especializado en Francia, quien escribió un libro titulado “El Niño”, en su Carora natal, libro que fue leído por el Ministro de Sanidad en tiempos del Presidente de la República el General Eleazar López Contreras, quien pronunció la certera frase: “un hombre que es capaz de escribir este libro en Carora, a 40 grados de temperatura, debe estar en Caracas a nuestro lado” y lo trajo a ser uno de los primeros Directores del incipiente Hospital de Niños, ubicado al lado del Hospital Vargas, hoy Hospital de Niños José Manuel de los Ríos. Estuvo acompañado de eminentes pediatras profesores como los doctores Espíritu Santos Mendoza, Ernesto Vizcarrondo, Miguel Raga, especializado en EEUU y acertado pionero de la Nefrología, Eduardo Urdaneta dedicado especialmente a la Neumonología Infantil, un libro abierto a todos nosotros, Ernesto Figueroa, de los primeros epidemiólogos e infectólogos de nuestro país, Luis Vega Wonsiedler, también especializado en EEUU y quien nos enseñó las bases de la moderna hidratación intravenosa. También recordamos con mucho respeto al Dr. Hernán Méndez Castellano, con profundos conocimientos pediátricos y pionero de la Antropometría, fundador de Fundacredesa, con Mercedes López (Checheta), con gran espíritu didáctico y excelente amigo. Con toda seguridad se me escapan algunos profesores igualmente

famosos, pero ya la memoria con tanto kilometraje recorrido no da mucho más.

Pero he dejado a exprofeso de último a quien realmente viene al caso, el verdadero pionero de la Endocrinología Infantil en Venezuela; allí brilla un PROFESOR, con todas las mayúsculas bien puestas, como lo fue el Dr., mi maestro, ductor e inspirador GUILLERMO TOVAR ESCOBAR, quien, especializado en los EEUU, trajo las primeras gráficas de Crecimiento y Desarrollo con las cuales nos enseñaba cuáles niños tenían problemas de esta índole, cuáles exámenes ordenar, qué hacer en cada caso. Así conocimos el libro para lectura de edad ósea de Greulich y Pyle, aún vigente y que nos ayuda a diario en nuestro trabajo.

En ese tiempo, visitó Caracas el Profesor Joppich, Rector de la Universidad de Göttingen y Jefe del Departamento de Pediatría, en Alemania Occidental; en su entrevista con el Dr. Oropeza manifestó que estaría complacido en que uno de los alumnos fuese a su Servicio de Endocrinología en Göttingen, y fui seleccionado. Luego de mi entrenamiento básico, el Profesor Joppich me refirió al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Hamburgo a cargo del Profesor y Rector Dr. Schäffer, autor de un nutrido tratado de Pediatría. Fui adscrito al Servicio de Endocrinología con los Profesores Bierich, Blunk, y otros más. Luego, el Prof. Schäffer consideró que yo debía continuar con el Profesor Prader en el KinderSpital de Zürich, Suiza donde concluí mi curso. A mi regreso a Venezuela me presenté a las

Artículo recibido en: Febrero 2021. **Aceptado para publicación en:** Marzo 2021.
Dirigir correspondencia a: Ingrid Yépez. Email: ingridyopez@gmail.com

autoridades, y al cabo de algunos meses ingresé como Endocrinólogo y Pediatra en el recién construido Centro de Recuperación Nutricional “Menca de Leoni” y luego como jefe de la División de Educación del Instituto Nacional de Nutrición.

En el Hospital de Niños José Manuel de los Ríos funcionaba una consulta de Endocrinología, eran 3 médicos que operaban aisladamente, el Dr. Rodríguez, médico general que venía del exilio, el Dr. Rafael Santander Santi, endocrinólogo de adultos con magnífica formación en París en la parte infantil, muy inteligente y leído y el Dr. Arnobio Padua Coronel, también de adultos e igualmente muy preparado en niños. Corría el año 1975 y el último nombrado, a los pocos meses, me comunicó que renunciaría y que entrara yo, ya que era el primer pediatra que ingresaba al país con curso de Endocrinología Infantil en el extranjero. A la vez, me hizo ingresar al Hospital San Juan de Dios para encargarme de la consulta de Endocrinología Infantil la cual ejercí durante 24 años ad honorem.

En el Hospital de Niños muy pronto ingresaron excelentes especialistas en nuestra materia, como son la Dra. Matilde García de Blanco, preparada en Barcelona, en el Hospital Vall d’ Hebron, y en París, en el Hospital Saint Vincent de Paul. También el Dr. Peter Gunczler formado en Nueva York y el Dr. Roberto Lanes proveniente de Baltimore y Nueva York, excelente especialista y gran investigador. Como Jefe de Servicio quedó designado el Dr. Rafael Santander, quien lo condujo muy eficientemente hasta su muerte prematura. A partir de ese momento ejercí la jefatura del Servicio hasta 1995 cuando fui jubilado. Me han sucedido en esta jefatura las Dras. Matilde García de Blanco, Loida Gaffaro de Valera, Nora Maulino y quien lleva la jefatura actualmente, Marvelys Pérez.

Con ayuda del hospital se adquirieron importantes equipos para nuestra especialidad, tales como Estadiómetros de Harpenden para niños en bipedestación y también infantómetros y calibradores para medición de pliegues cutáneos, balanzas, negatoscopios Picker, equipos de

proyección para la sala de reuniones y la de conferencias que lleva el nombre del Dr. Rafael Santander Santi. Se implementó el novedoso concepto que trajó de Francia la Dra. Matilde García de Blanco, el cual consiste en la creación del Hospital de Jour, de hacer estudios de día y enviar los niños a su casa en la noche; se destinaron ocho camas para estas pruebas dinámicas.

Pronto se dio inicio a los cursos de postgrado en Endocrinología de Niños y Adolescentes, primero en Venezuela, gracias al denodado esfuerzo del jefe de servicio y adjuntos que trabajamos en este sentido. Paralelamente, en áreas del Laboratorio Central del Hospital, se fundó un moderno laboratorio para mediciones hormonales el cual fue por largo tiempo dirigido por la Licenciada Marisol Bolívar. Las primeras egresadas fueron las Dras. Loida Gaffaro de Valera, Carmen Rojas, Ileana Malagola, Gisela Merino y Nora Maulino. Así, han egresado hasta la fecha cerca de 50 especialistas esparcidos en la capital y en el interior del País, brindando atención que no existía antes. Larga sería la lista de sus nombres. Al poco tiempo supimos del regreso al país de mi compañera de Pediatría la Dra. Evelyn Fonseca, quien formó junto con el Dr. Julio Montero el Servicio de Endocrinología en el Hospital Universitario de Maracaibo y quienes por muchos años rindieron muy buen trabajo.

Volviendo a la historia, creo que debemos recordar algunos datos interesantes: a comienzos de los 60 cuando comenzamos nuestras labores, con lo único que contábamos para diagnosticar un simple hipotiroidismo era, aparte de la anamnesis y el examen clínico, con la medición del iodo unido a proteínas (PBI) para obtener un T4 total muy aproximado; se trataban los casos con Tiroides Armour que era un extracto de glándulas tiroideas bovinas, desecadas y pulverizadas. Comenzamos a hacer pruebas rudimentarias para medición de Hormona de Crecimiento; la primera prueba de hormona de crecimiento estimulada con insulina hecha en el país, que tengamos noticias, la hicimos en el Instituto Diagnóstico en San Bernardino el Dr. Elías Zissmany yo, que trabajé por 45 años allí; fue realizada en una niña de Valera, quien

resultó deficiente. Estos pacientes con deficiencia se trataban con extractos hipofisarios de pituitarias de cadáveres, pero bien pronto se observó la aparición de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, neurodegenerativa, ocasionada por un virus lento que no tenía tratamiento.

Pronto vino la época de oro de nuestra especialidad. Abundaron los laboratorios que promovían y subvencionaban reuniones, congresos, giras al interior del país y a países muy lejanos allende los mares. Colaboraban trayendo investigadores de Europa, toda América, y de otras partes del mundo, nos proveían de trabajos impresos, panfletos, gráficas, charlas de expertos de aquí y del extranjero. Fuimos a congresos en Nueva York, Cancún, México, Curazao, Manila, Cartagena, Lima, Argentina y algunos fueron hasta Israel y otros a países de Europa. Asimismo, aparecieron modernos tratamientos y medicamentos de toda índole, entre ellos la Hormona de Crecimiento recombinante. Algunos productos muy costosos eran subvencionados, aún hoy en día quedan algunos. En materia de exámenes de laboratorio, se realizaban en laboratorios privados y públicos, se traían reactivos del extranjero, se enviaban algunas muestras a Palo Alto, California y a otros países como España, para investigar trastornos metabólicos y/o genéticos específicos.

Luego y más rápido que lentamente, las cosas fueron cambiando en nuestro País. Menguaron todas las situaciones buenas que hemos nombrado, fueron desapareciendo las becas, cerraron la mayoría de laboratorios que tan buen soporte nos proveían, escasearon y se encarecieron los medicamentos, la diáspora se llevó un enorme porcentaje de los pacientes, emigraron muy buenos especialistas, y así hemos llegado a la situación que todos conocemos hoy en día. Paramos aquí porque no queremos ni pensar el final, pero esperamos que sea pronto y volvamos a ser lo que éramos y lo que todos deseáramos volver a ser y aún mejor. Dios es grande y misericordioso.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y SU RELACIÓN CON EL DAÑO CARDIOVASCULAR. ANÁLISIS DEL EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA TSH. REVISIÓN NARRATIVA

Diego Tene¹, Geritza Urdaneta², Nelson Muñoz³, Adriana Pedreáñez⁴

¹Laboratorio Clínico del Hospital General IESS. Riobamba. Ecuador. ²Cátedra de Semiología médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ³Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador. ⁴Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(2): 73-81

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un trastorno común caracterizado por niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) junto con concentraciones de tiroxina libre y triyodotironina libre dentro del rango de referencia normal. La incidencia del hipotiroidismo subclínico varía entre las poblaciones y oscila entre el 4 y el 20%, con una mayor incidencia asociada con el aumento de la edad, el sexo femenino y la biodisponibilidad de yodo. Se sabe que las hormonas tiroideas afectan el corazón y la vasculatura. Como resultado, el impacto del HSC en el sistema cardiovascular (SC) se ha convertido recientemente en un tema importante de investigación. Varios estudios sugieren un vínculo entre el HSC y los factores de riesgo cardiovascular, como las alteraciones de la presión arterial, los niveles de lípidos y la aterosclerosis. Recientemente ha tomado especial interés el papel proinflamatorio que ejerce la hormona TSH en estos procesos. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos bioquímicos por medio de los cuales el HSC puede inducir daño cardiovascular, con especial énfasis en el efecto inmunomodulador de la TSH.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico; enfermedad cardiovascular; TSH; inflamación.

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ITS RELATIONSHIP TO CARDIOVASCULAR DAMAGE. ANALYSIS OF THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF TSH. NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a common disorder characterized by elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) along with concentrations of free thyroxine and free triiodothyronine within the normal reference range. The incidence of subclinical hypothyroidism varies between populations and ranges from 4 to 20%, with a higher incidence associated with increasing age, female gender and iodine bioavailability. Thyroid hormones are known to affect the heart and vasculature and, as a result, the impact of SCH on the cardiovascular system has recently become a major research topic. Several studies suggest a link between SCH and cardiovascular risk factors, such as alterations in blood pressure, lipid levels, and atherosclerosis. Recently, the pro-inflammatory role of the hormone TSH in this process has taken special interest. Therefore, the aim of this review is to analyze the biochemical mechanisms by which SCH can induce cardiovascular damage, with special emphasis on the immunomodulatory effect of TSH.

Keywords: Subclinical hypothyroidism; cardiovascular disease; TSH; inflammation.

Artículo recibido en: Septiembre 2020. Aceptado para publicación en: Enero 2021
Dirigir correspondencia a: Adriana Pedreáñez. Email: apedreanez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define bioquímicamente por un incremento en la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del límite superior del rango de referencia del ensayo, con niveles normales de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L). Es un trastorno muy común en la población general, especialmente entre los pacientes de mediana edad y de edad avanzada^{1,2}.

En la mayoría de los casos, los pacientes con HSC no presentan síntomas que indiquen este trastorno, por lo que el diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio. Sin embargo, el HSC puede eventualmente progresar a hipotiroidismo manifiesto, que se caracteriza por valores elevados de TSH pero valores reducidos de hormonas tiroideas. Dependiendo del grado de elevación de la TSH sérica, el HSC se puede dividir en leve (donde la concentración de TSH sérica está en el rango de 4,5 a 9 mU/L) o severa (TSH ≥ 10 mU/L)². El HSC afecta del 4 al 20% de la población adulta y está influido por factores como la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal y la ingesta de yodo en la dieta². El sistema cardiovascular es uno de los principales blanco de las hormonas tiroideas³, en consecuencia, se espera que las deficiencias en la concentración de las mismas, así como los excesos, produzcan cambios en la regulación de la función cardíaca y la hemodinámica cardiovascular. En este sentido, varios estudios asocian al HSC con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cada vez cobra más importancia el papel proinflamatorio de la hormona TSH en este proceso. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos implicados en la inducción de daño cardiovascular en el HSC, con especial énfasis en el efecto inmunomodulador de la TSH.

RELACIÓN ENTRE EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los datos sobre la asociación entre el

hipotiroidismo subclínico y la enfermedad cardiovascular son contradictorios. La discrepancia en los resultados de varios estudios podría estar influida por variables como la edad, el sexo, los niveles de TSH o una enfermedad cardiovascular preexistente. Sin embargo, en los últimos años, una serie de estudios poblacionales longitudinales han encontrado que el HSC se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), y esto se confirmó en un gran metanálisis publicado en el 2010⁴, en el cual se llegó a la conclusión de que el hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de eventos de cardiopatía coronaria y mortalidad por cardiopatía coronaria en aquellos pacientes con niveles más altos de TSH, particularmente los pacientes con una concentración de TSH de 10 mU/L o más.

La asociación entre HSC y la cardiopatía isquémica (CI) así como la mortalidad asociada, también fue confirmada por la encuesta de Whickham realizada durante 20 años de seguimiento, en individuos con HSC frente a un grupo eutiroideo (con niveles normales de hormonas tiroideas) que estaban libres de CI al inicio de la investigación. En dicho estudio, la CI y la mortalidad por CI fue significativamente mayor en el grupo con HSC ($p=0,01$ y $p=0,05$ respectivamente) con respecto al grupo eutiroideo⁵.

Dado que la asociación entre el HSC y la enfermedad cardiovascular es cada vez más convincente, resulta necesario comprender los mecanismos involucrados en dicha asociación. Se ha descrito que el HSC está acompañado de un estado proinflamatorio y procoagulante^{1,3}. En tal sentido, se han detectado elevaciones en la concentración de la interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) séricas en pacientes con HSC^{6,7}. Los efectos metabólicos en estos pacientes incluyen, niveles más altos de ácidos grasos libres en sangre, lo que también pueden conducir a acciones celulares inflamatorias⁸.

Los pacientes con HSC también presentan hiperreactividad plaquetaria⁹. Además, se ha descrito un incremento en la concentración de antígeno TAFI (Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina) en estos pacientes, lo que

sugiere un estado hipofibrinolítico y riesgo elevado de trombosis^{10,11}. La relajación vascular también se encuentra afectada en estos pacientes^{6,7}.

Las hormonas tiroideas tienen un impacto significativo en el metabolismo de los lípidos. Al respecto, la conexión entre el hipotiroidismo subclínico, la dislipidemia y el aumento del riesgo de aterosclerosis ha sido ampliamente documentada^{12,13}.

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y otros elementos como la fibrina en las grandes arterias, lo cual conlleva a la formación de placas formadas por depósitos de lípidos en la pared arterial y está relacionada con una alta incidencia de enfermedades cardiovasculares. Un evento iniciador primario en la aterosclerosis es la acumulación de colesterol-LDL en la matriz sub-endotelial, la cual es mayor cuando se elevan los niveles de LDL circulante y tanto el transporte como la retención de LDL aumentan en los sitios preferidos para la formación de lesiones. La acumulación de LDL mínimamente oxidada, estimula a las células endoteliales para producir una serie de moléculas proinflamatorias, incluidas moléculas de adhesión y factores de crecimiento lo que genera el reclutamiento de monocitos en la pared arterial. Los monocitos luego transmigran a través de la monocapa endotelial hacia la íntima, donde proliferan, se diferencian en macrófagos y fagocitan las lipoproteínas, formando células espumosas. Con el tiempo, las células espumosas mueren, contribuyendo con su contenido lleno de lípidos al núcleo necrótico de la lesión ateromatosa¹⁴.

Se ha descrito que el HSC es un factor de riesgo significativo para la aterosclerosis aórtica y el infarto de miocardio en mujeres ancianas, independientemente de los niveles de colesterol sérico¹⁵. Por lo tanto, es posible que la asociación entre el HSC y la aterosclerosis no se explique por completo por la dislipidemia, y deben tenerse en cuenta otros mecanismos^{16,17}.

En este sentido, el endotelio juega un papel importante en el mantenimiento de la función y la integridad vascular mediante la producción de

sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras¹⁸. La sustancia vasodilatadora más importante producida por el endotelio es el óxido nítrico (ON), derivado de la conversión de L-arginina en citrulina por acción de la enzima Óxido Nítrico Sintetasa¹⁹. En presencia de importantes factores de riesgo cardiovascular, incluida la hipercolesterolemia, el endotelio puede generar estrés oxidativo que, a su vez, provoca la degradación del ON²⁰. En la actualidad, está bien establecido que la disfunción endotelial, una condición caracterizada por una menor disponibilidad de ON, actúa como un promotor de la aterosclerosis y está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares²¹.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La gran mayoría de los estudios publicados hasta el momento, sugieren que el HSC acelera la disfunción endotelial. En particular, el HSC se asocia con un aumento del colesterol-LDL, de la presión arterial diastólica y de incremento en la concentración de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL-6. Acompañado simultáneamente de una reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico en los vasos sanguíneos y el aumento de la expresión del receptor de angiotensina II²². Por tanto, la disfunción endotelial sería un factor inicial favorable para investigar la relación entre HSC y la enfermedad cardiovascular. En este contexto, Türemen y col.²³, encontraron que existe una disfunción endotelial e inflamación crónica de bajo grado en el HSC. Sus resultados no solo revelaron una elevada incidencia de disfunción endotelial en pacientes con HSC, sino que también indicaron un posible papel de la TSH sérica en este fenómeno.

La disfunción del endotelio contribuye a la aterosclerosis de varias formas. En el entorno coronario, la exposición prolongada a factores de riesgo cardiovascular provoca una marcada reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio o una vasoconstricción paradójica, relacionada con una acción aumentada de incluir la endotelina-1(ET-1) y una biodisponibilidad reducida de ON por incremento del estrés oxidativo; esto trae como resultado una reducción del tono vascular y desarrollo de lesiones ateroscleróticas a

través de mecanismos secundarios, tales como la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, activación plaquetaria, oxidación de LDL y proliferación de células del músculo liso vascular²⁴.

Se ha demostrado que la disfunción endotelial puede preceder a las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria que ocurren en las primeras etapas de la aterogénesis, incluso antes del reconocimiento de lesiones coronarias iniciales²⁵. Adicionalmente, se ha demostrado que la TSH elevada puede promover la proliferación de células del músculo liso vascular a través de la vía dependiente de cAMP. Esto puede contribuir al efecto aterogénico de esta hormona²⁶.

LA TSH COMO INDUCTORA DE DAÑO CARDIOVASCULAR Y EL PAPEL DEL RECEPTOR DE LA HORMONA TSH EN TEJIDOS EXTRA TIROIDEOS

Como hemos mencionado previamente los pacientes con HSC tienen un mayor riesgo de hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares, incluida la aterosclerosis. Estos pacientes presentan concentraciones de T3L y T4L normales con niveles elevados de TSH. Esto sugiere que la TSH puede desempeñar un papel en la inducción de aterosclerosis independientemente de su influencia sobre las hormonas tiroideas²⁷. La TSH, también denominada tirotropina, es una hormona glicoproteica sintetizada y secretada por la hipófisis, bien conocida por su función clásica en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides para estimular la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por la glándula tiroides²⁸.

Se ha descrito que el receptor de la TSH (TSHR) se expresa en una variedad de células además de los tirocitos, como los hepatocitos²⁹, los adipocitos³⁰ y los osteoclastos³¹. Esto indica que la función de la TSH no se limita a la regulación de la función tiroidea. El TSHR en tejidos extra-tiroideos juega un papel fisiopatológico importante. En este sentido, el incremento compensatorio en la concentración de TSH es beneficioso para superar

la insuficiencia tiroidea parcial y para preservar la función tiroidea en el HSC, sin embargo, la misma elevación de TSH puede alterar las funciones de las células no tirocitarias que expresan el receptor de TSH (TSHR). Por ejemplo, se ha demostrado que la TSH puede unirse al TSHR en los hepatocitos y modular la síntesis y transformación del colesterol en el hígado, contribuyendo así directamente a la hipercolesterolemia³².

El tipo de célula más estudiado a este respecto es el adipocito, con investigaciones que se remontan a varias décadas que demuestran que la TSH es uno de varios ligandos capaces de estimular las proteínas G en los adipocitos de roedores³³. Los adipocitos humanos estimulados con TSH experimentan lipólisis, aumentan la producción y liberación de IL-6 y de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) *in vitro* y son más resistentes a la insulina³⁴⁻³⁶. Estas respuestas son consistentes con el patrón observado en los pacientes con HSC. Por otra parte, estos factores también podrían contribuir indirectamente a las anomalías en la función endotelial y a la aterosclerosis³⁶.

La expresión de TSHR también se ha observado en células endoteliales aórticas humanas, así como, el aumento de la producción de ON es respuesta a la TSH³⁷. Utilizando células endoteliales microvasculares humanas, se demostró que la TSH estimula la angiogénesis y la proliferación³⁸. La TSH es capaz de inducir incremento en la expresión de las moléculas de adhesión intercelular y la regulación a la baja de prostaciclina y de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) en células endoteliales de la vena umbilical humana³⁹. Por tanto, es posible que la acción directa de niveles elevados de TSH sobre el endotelio sea responsable de la disfunción endotelial en el HSC.

Sin embargo, aparte de su efecto sobre el colesterol y la disfunción endotelial, aún se desconoce si la TSH puede contribuir a la aterosclerosis de otras formas, por ejemplo, promoviendo directamente la inflamación vascular, que es el eje central en todas las etapas de la aterosclerosis. En este sentido, se ha informado que el TSHR se expresa en macrófagos, células endoteliales y células

de músculo liso⁴⁰. Estos tres tipos de células están involucrados de manera más crítica en la aterosclerosis. Por tanto, no es descabellado pensar que la TSH pueda promover la aterosclerosis no solo indirectamente regulando la función tiroidea, sino también directamente actuando sobre estas células (Ver Fig.1).

En este orden de ideas, varios estudios poblacionales transversales, han demostrado la asociación entre la TSH y la inducción de aterosclerosis mediante la medición del grosor de la íntima-media carotídea (CIMT) usando ecografía, un método simple y no invasivo que es muy adecuado para evaluar la aterosclerosis en estudios poblacionales a gran escala^{27,41}.

Adicionalmente, la relación causal directa entre la TSH y la aterosclerosis se ha demostrado usando ratones con doble knockout TSHR - / - ApoE - / - , sugiriendo que la TSH puede promover la inflamación vascular y la aterosclerosis, un efecto previamente no reconocido para esta hormona⁴². Los macrófagos también se ven afectados directamente por la TSH, en este sentido estudios in vitro han demostrado que los macrófagos estimulados con TSH, experimentan un incremento en la síntesis de TNF alfa e IL-6, dos marcadores implicados en la inflamación aguda. Por lo tanto, la TSH promueve directamente respuestas inflamatorias en estas células. Se ha sugerido que los mecanismos implicados en el efecto proinflamatorio de la TSH involucran la activación del factor de transcripción NF-kB y el sistema MAPK⁴³.

Varios investigadores han estudiado a los sobrevivientes de cáncer de tiroides que han sido sometidos a tiroidectomía. Algunos de estos pacientes se someten a la administración de TSH exógena para detectar evidencia temprana de recurrencia del cáncer de tiroides. Durante estos pocos días, los niveles de TSH aumentan de forma aguda y están bastante elevados, mientras que los niveles de hormona tiroidea permanecen sin cambios. Esta configuración proporciona a los investigadores un modelo interesante para estudiar los efectos extratiroideos de las elevaciones

agudas de TSH in vivo. En estos pacientes, la estimulación aguda de TSH conduce a muchas de las mismas respuestas que se observan en el HSC, es decir alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, mayor reactividad plaquetaria, elevaciones de ácidos grasos libres, PCR e IL-6^{44,45}.

Cada día existen más evidencias en relación al efecto inmunomodulador de la TSH, y su papel en la inducción de la inflamación y de la aterosclerosis directamente, además de sus efectos sobre el metabolismo al regular los niveles de las hormonas tiroideas. Adicionalmente, una serie de enfermedades metabólicas impulsadas por la inflamación crónica, incluida la obesidad, la resistencia a la insulina y la hipertensión, también se relacionan con la elevación de TSH en entornos clínicos. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para dilucidar si el efecto proinflamatorio de la TSH sobre los macrófagos también juega un papel importante en otras patologías. Por otro lado, el envejecimiento suele ir acompañado de una elevación de la TSH, por lo que es perfectamente posible que la TSH también desempeñe un papel importante en los cambios sistémicos relacionados con la inflamación y la inmunidad durante la senescencia.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El HSC es un trastorno común en la población adulta, y muchos pacientes con HSC pueden evolucionar hacia un hipotiroidismo manifiesto. Varios estudios sugieren que el HSC está fuertemente asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular. La gran mayoría de los estudios publicados hasta ahora indican que el HSC acelera la disfunción endotelial y promueve la aterosclerosis. Se han encontrado evidencias importantes que sugieren que la TSH actúa como un regulador importante de la función inmunológica. La expresión del receptor de la TSH ha sido demostrada en tejidos extra tiroideos así como en células inmunitarias. La TSH puede contribuir a la aterogénesis directamente al promover respuestas inflamatorias en diferentes células. Este aspecto modifica la comprensión

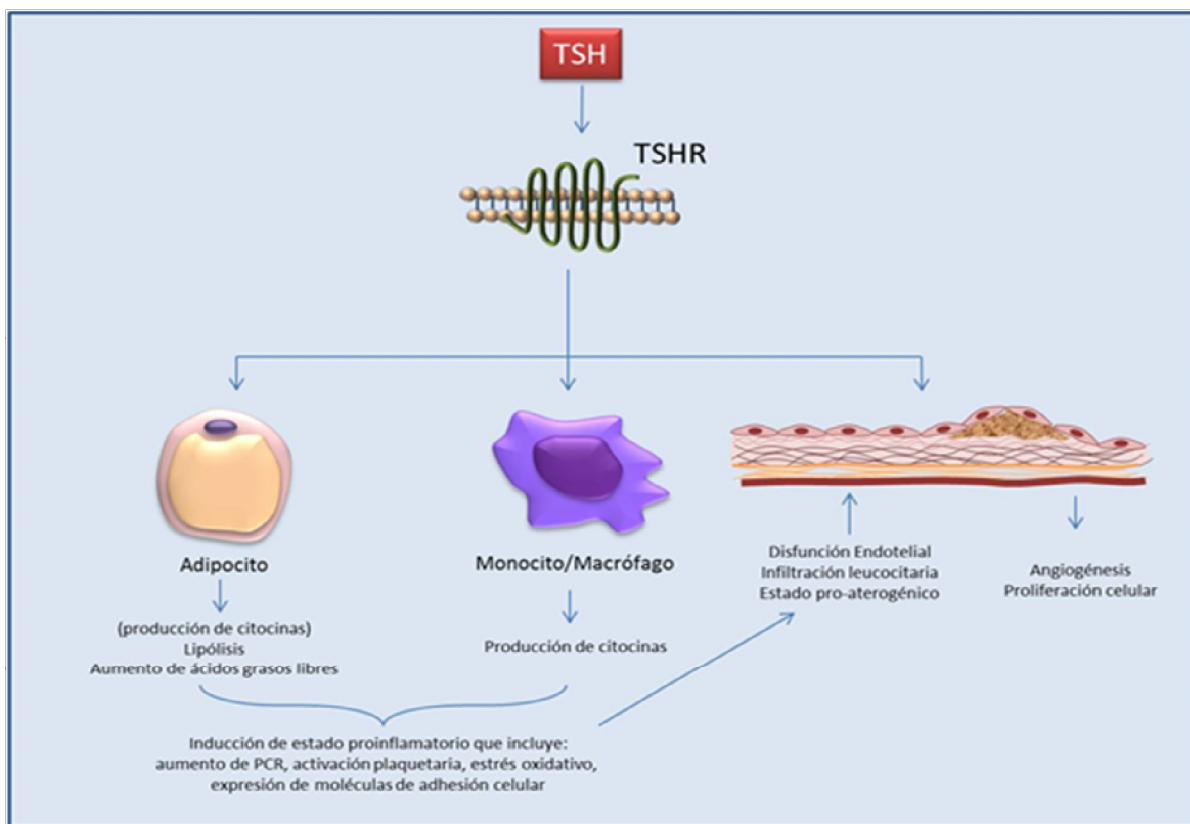


Figura 1. Efecto inmunomodulador de la TSH y su papel en la enfermedad cardiovascular: El receptor de la TSH se encuentra distribuido en varios tejidos extra-tiroideos incluyendo adipocitos, células inmunitarias y células endoteliales. En estas células, la TSH puede estimular la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa). También se ha demostrado que la TSH puede inducir un estado proinflamatorio mediante la producción de PCR, aumento del estrés oxidativo, aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular y activación plaquetaria. En los vasos sanguíneos, todos estos eventos promueven la disfunción endotelial y el desarrollo de aterosclerosis. Un trastorno vinculado directamente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. TSH: Hormona estimulante de la tiroides; PCR: Proteína C reactiva; TSHR: Receptor de la TSH.

actual de cómo el HSC aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y revela a la TSH como un importante inmunomodulador de estos procesos, convirtiéndola en un objetivo potencial tanto para la prevención como para el tratamiento no sólo de enfermedades cardiovasculares sino posiblemente de otras enfermedades inflamatorias.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la redacción del artículo y no haber recibido apoyo de la industria para su

elaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38. doi: 10.1001/jama.291.2.228.
3. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-

- Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler* 2014;26:296-309. doi:10.1016/j.arteri.2014.07.003.
4. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
 5. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1734-1740. doi:10.1210/jc.2009-1749.
 6. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-3737. doi:10.1210/jc.2003-030039.
 7. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5076-5082. doi: 10.1210/jc.2006-1075.
 8. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, Monzani F, Ferrannini E. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4057-4062. doi: 10.1210/jc.2004-2344.
 9. Lupoli R, Di Minno MN, Tortora A, Scaravilli A, Cacciapuoti M, Barba L, Di Minno A, Ambrosino P, Lupoli GA, Lupoli G. Primary and secondary hemostasis in patients with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2659-2665. doi: 10.1210/jc.2015-1726.
 10. Dörr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Völzke H. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2008;159:145-152. doi:10.1530/EJE-08-0140
 11. Guldiken S, Demir M, Turgut B, Altun BU, Arikani E, Kara M. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2005;52:363-367. doi:10.1507/endocrj.52.363
 12. Zhang X, Shao S, Geng H, Yu Y, Wang C, Liu Z, Yu C, Jiang X, Deng Y, Gao L, et al. Expression profiles of six circulating microRNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:766-774. doi: 10.1210/jc.2013-1629.
 13. Yasar HY, Demirpence M, Colak A, Yurdakul L, Zeytinli M, Turkon H, Ekinci F, Günaslan A, Yasar E. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:16-21. doi: 10.20945/2359-3997000000106.
 14. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-241. doi: 10.1038/35025203.
 15. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
 16. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost* 1998;79:99-103.
 17. Mathews JD, Whittingham S, Mackay IR. Autoimmune mechanisms in human vascular disease. *Lancet* 1974;2:1423-1427. doi:10.1016/s0140-6736(74)90077-4 .
 18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376. doi:10.1038/288373a0 .
 19. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-666. doi:10.1038/333664a0 .
 20. Costa S, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure. *Rev Port Cardiol* 2016;35:41-57. doi:10.1016/j.repc.2015.09.006.
 21. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease [published correction appears in *Circulation* 2003;108:500]. *Circulation*. 2001;104:2673-2678. doi:10.1161/hc4601.099485.
 22. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J Endocrinol Invest* 2012;35:96-103. doi:10.3275/8190.
 23. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, Cantürk Z, Tarkun İ. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to

- autoimmune thyroiditis. *Endocr J* 2011;58:349-354. doi:10.1507/endocrj.k10e-333.
24. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-549. doi:10.1161/hc0502.104540.
25. Wołoszyn-Durkiewicz A, Myśliwiec M. The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2019;25:28-35. doi:10.5114/pedm.2019.84710.
26. Tian L, Ni J, Guo T, Liu J, Dang Y, Guo Q, Zhang L. TSH stimulates the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Endocrine* 2014;46:651-658. doi: 10.1007/s12020-013-0135-4.
27. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E, Gussekloo J, Bremner A, den Elzen WP, Maciel RM, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3353-3362. doi: 10.1210/jc.2014-1250.
28. Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr J* 2015;62:393-8. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0131.
29. Tian L, Song Y, Xing M, Zhang W, Ning G, Li X, Yu C, Qin C, Liu J, Tian X, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology* 2010;52:1401-1409. doi: 10.1002/hep.23800.
30. Ma S, Jing F, Xu C, Zhou L, Song Y, Yu C, Jiang D, Gao L, Li Y, Guan Q, et al. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Sci Rep* 2015;5:7633. doi: 10.1038/srep07633.
31. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-162. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00771-2.
32. Song Y, Xu C, Shao S, Liu J, Xing W, Xu J, Qin C, Li C, Hu B, Yi S, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF-4 α /CYP7A1 axis. *J Hepatol* 2015;62:1171-1179. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.006.
33. Rodbell M. Signal transduction: evolution of an idea. *Environ Health Perspect* 1995;103:338-345. doi: 10.1289/ehp.95103338.
34. Gagnon A, Antunes TT, Ly T, Pongsuwan P, Gavin C, Lochnan HA, Sorisky A. Thyroid-stimulating hormone stimulates lipolysis in adipocytes in culture and raises serum free fatty acid levels in vivo. *Metabolism* 2010;59:547-553. doi: 10.1016/j.metabol.2009.08.018.
35. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:1140-1144. doi:10.1152/ajpendo.00516.2005.
36. Felske D, Gagnon A, Sorisky A. Interacting Effects of TSH and Insulin on Human Differentiated Adipocytes. *Horm Metab Res* 2015;47:681-685. doi:10.1055/s-0034-1395673.
37. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid* 2003;13:517-521. doi:10.1089/105072503322238764.
38. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Befly P, Lubrano V, Forini F, Iervasi G. Proangiogenic effect of TSH in human microvascular endothelial cells through its membrane receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1763-1770. doi: 10.1210/jc.2011-2146.
39. Tian L, Zhang L, Liu J, Guo T, Gao C, Ni J. Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells. *J Mol Endocrinol* 2014;52:215-222. doi:10.1530/JME-13-0119.
40. Klein JR. Physiological relevance of thyroid stimulating hormone and thyroid stimulating hormone receptor in tissues other than the thyroid. *Autoimmunity* 2003;36:417-421. doi:10.1080/08916930310001603019.
41. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
42. Marians RC, Ng L, Blair HC, Unger P, Graves PN, Davies TF. Defining thyrotropin-dependent and -independent steps of thyroid hormone synthesis by using thyrotropin receptor-null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15776-15781. doi: 10.1073/pnas.242322099.
43. Yang C, Lu M, Chen W, He Z, Hou X, Feng M, Zhang H, Bo T, Zhou X, Yu Y, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques. *J Exp Med* 2019;216:1182-1198. doi:

10.1084/jem.20181473.

44. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, Taddei S, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4175-4178. doi: 10.1210/jc.2006-0440.
45. Desideri G, Bocale R, Milardi D, Ghiadoni L, Grassi D, Necozone S, Taddei S, di Orio F, Pontecorvi A, Ferri C. Enhanced proatherogenic inflammation after recombinant human TSH administration in patients monitored for thyroid cancer remnant. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:429-433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03485.x.

CONOCIMIENTO DE PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2 SOBRE SU ENFERMEDAD

Velásquez E¹, Hernández P².

¹Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV).²Cátedra de Nutrición Humana, Departamento de Ciencias de la Nutrición y Alimentación, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(2): 83-95

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar los conocimientos sobre su enfermedad, en un grupo de personas con diabetes tipo 1 y 2, tanto de forma global como por áreas de conocimiento.

Métodos: Estudio descriptivo, participaron 100 sujetos, se aplicó el cuestionario de conocimientos que en 37 preguntas abarca cinco áreas de conocimientos sobre diabetes: básicos, glucosa en sangre, administración de insulina, hidratos de carbono e intercambios de alimentos. Asociando una serie de variables suplementarias con el nivel de conocimientos, se realizó análisis factorial por medio de la prueba de correspondencias múltiples. Los factores que captaron mayor variación fueron utilizados para un procedimiento de conglomerado jerárquico (procedimiento de Ward), todas las pruebas se realizaron considerando 95% de confianza ($p < 0,05$).

Resultados: Sólo 39% reportó conocimientos adecuados, la mayor puntuación correspondió al área “carbohidratos”. Se obtuvieron 4 factores que explican 94,8% de la varianza total, con base en ellos, se realizó una clasificación jerárquica que resultó en 6 grupos de pacientes. Un mayor conocimiento estuvo asociado con menor edad, más tiempo de diagnóstico, mejor nivel educativo, mayor frecuencia de glucemias capilares, el padecer diabetes de tipo 1 y sexo femenino.

Conclusión: En general, los conocimientos del grupo de estudio son bajos. Se identificaron variables que permiten diferenciar las características personales que inciden en el nivel de conocimiento. Es necesario la implementación de programas de instrucción diabetológica.

Palabras Clave: Diabetes mellitus; conocimientos; educación grupal; Venezuela.

KNOWLEDGE OF PEOPLE WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ABOUT THEIR DISEASE

ABSTRACT

Objective: To characterize the knowledge about their disease in a group of people with type 1 and type 2 diabetes, both globally and by areas of knowledge.

Methods: Descriptive study, where 100 subjects participated. The theoretical knowledge questionnaire was applied, which in 37 questions covers five areas of knowledge about diabetes: basic, blood glucose, insulin administration, carbohydrates and food exchanges. Associating a series of supplementary variables with the level of knowledge, a factorial analysis was carried out by means of the multiple correspondence test. The factors that capture the greatest variation were used for a hierarchical conglomeration procedure (Ward's procedure). All tests

Artículo recibido en: Septiembre 2020. Aceptado para publicación en: Febrero 2021
Dirigir correspondencia a: Enmanuel Velásquez E. Email: enmanuelvz@gmail.com

were performed considering 95% confidence ($p < 0.05$).

Results: Only 39% reported adequate knowledge, the highest score corresponded to the “carbohydrates” area. Four factors that explain 94.8% were obtained of the total variance; based on them, a hierarchical classification was made that resulted in 6 groups of patients. Greater knowledge was associated with younger age, longer diagnosis time, better educational level, higher frequency of capillary blood glucose, suffering from type 1 diabetes and female gender.

Conclusion: In general, the knowledge of the study group was low. Variables were identified that allow differentiating the personal characteristics that affect the level of knowledge. The implementation of diabetes instruction programs is necessary as part of a regular treatment.

Keywords: Diabetes mellitus; knowledge; group health education; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El número de personas con diabetes en el mundo está aumentando debido al crecimiento de la población, al envejecimiento, al urbanismo y al aumento de la prevalencia de la obesidad e inactividad física¹. La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) prevé que esta población se incrementará de 425 millones en el año 2017 a 629 millones en el año 2045, es decir, un aumento del 48%². Según Nieto-Martínez y col. (2017)³, 12,4% de los venezolanos mayores de 20 años presenta diabetes, lo que quiere decir que afecta aproximadamente a 2,5 millones de personas; la prevalencia se ha incrementado de 7,7% en el 2010 a 12,4% en 2017, y las personas en riesgo pasaron de 22% a 34,3%, evidencia incontrovertible de la alta prevalencia de diabetes mellitus (DM) en el país.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) incluyó en la primera edición de las normas internacionales para la educación diabetológica en 1990, los objetivos principales en el cuidado de esta alteración⁴. De conformidad con estas normas para la educación, apoyo y autocuidado de la diabetes, todas las personas y sus familiares deberían participar en programas de educación y recibir el soporte necesario para facilitar el conocimiento, la toma de decisiones y el dominio de habilidades necesarias⁵. Se ha demostrado que la educación diabetológica en el paciente es una estrategia con buena relación costo efectividad y permite reducir

la frecuencia de las complicaciones crónicas, de las hospitalizaciones, mejora el perfil lipídico, el grado de auto control y el bienestar emocional del paciente, facilitando la adherencia a metas de control metabólico^{6,7}. El grado de control de la enfermedad está relacionado al nivel educativo de los pacientes, por lo tanto, es razonable que la educación diabetológica sea la principal estrategia para conseguir los objetivos terapéuticos.

Algunos trabajos de investigación han demostrado cómo se beneficiarían los pacientes con un programa de educación sanitaria. Sáenz Hernáinz y col⁸, realizaron una revisión de diferentes estudios sobre educación diabetológica y concluyeron que la educación grupal produce una reducción de peso y de hemoglobina glucosilada a los seis meses, que en algunos casos se mantiene hasta el año de iniciado el estudio. Un estudio realizado por Gagliardino y col.⁹, llevó a cabo un proyecto educativo en 10 países de América Latina; incluyó 446 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y evaluó su efecto en los datos clínicos, bioquímicos y aspectos terapéuticos, así como los costos de la diabetes, obteniendo como resultado que todos los parámetros mejoraron significativamente ($p=0,001$) en un año, glucemia en ayunas $10,6 \pm 3,5$ vs $8,7 \pm 3,0$ mmol/L; HbA1c $9,0 \pm 2,0$ vs $7,8 \pm 1,6\%$; peso $84,6 \pm 14,7$ vs $81,3 \pm 15,2$ Kg; presión arterial sistólica $149,6 \pm 33,6$ vs $142,9 \pm 18,8$ mmHg; colesterol total $6,1 \pm 1,1$ vs $5,4 \pm 1,0$ mmol/L y triglicéridos $2,7 \pm 1,8$ vs $2,1 \pm 1,2$ mmol/L. A los 12 meses, la reducción de los fármacos para control de la diabetes, hipertensión y dislipidemia

representaban 62% de disminución en el costo anual de tratamiento (107.939,99 vs 41.106,30 dólares americanos). Los resultados beneficiosos de este modelo educativo refuerzan el valor de la educación como parte del cuidado en personas con diabetes.

En este estudio se buscó caracterizar el conocimiento de las personas con diabetes mellitus tipo 1 y 2 sobre su enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y transversal, durante los meses de julio a septiembre de 2015.

Muestra

Participaron 100 pacientes, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2, controlados en los Servicios de Endocrinología de los Hospitales Universitario de Caracas (HUC), Dr. Carlos Arvelo y Dr. Miguel Pérez Carreño (HMPC) todos Hospitales tipo IV de la ciudad de Caracas, según la clasificación de establecimientos de atención médica del subsector salud en Venezuela¹⁰. Se seleccionó únicamente a los pacientes que acudieron a control, que cumplieran los criterios de inclusión: edad comprendida entre 12 y 70 años, diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en un tiempo no menor de 6 meses, de ambos géneros, con mínimo 6to grado de instrucción aprobado, que recibían tratamiento con insulina o con medicamentos orales asociados o no a insulina, que estuvieran accesibles y que aceptaran participar de manera voluntaria como parte de la muestra. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, analfabetas, con trastornos neurológicos o cognitivos que les impida la comprensión y desarrollo de la encuesta, con alguna discapacidad visual o auditiva. Se consideró adecuado incluir 100 sujetos para confiabilidad y análisis factorial, dada la recomendación para el cálculo del tamaño de la muestra para estudios factoriales: incluir 100

pacientes o 5 sujetos, como mínimo por cada ítem que compone el cuestionario¹¹.

Consideraciones éticas

El proyecto inicial fue analizado y aprobado por el comité de bioética del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Todos los participantes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado.

Procedimiento

La recolección de los datos sociodemográficos y antecedentes clínicos fue realizada por un investigador. Previa lectura, comprensión y firma del consentimiento informado, se aplicó el cuestionario a la muestra seleccionada de manera autoadministrada, durante un tiempo aproximado de 15 a 20 minutos; estos marcaron respecto a cada información, la categoría que mejor describía su reacción o respuesta. Los pacientes afirmaron no haber recibido algún tipo de instrucción diabetológica previa.

Instrumento

Se eligió el cuestionario de conocimientos teóricos sobre diabetes mellitus elaborado por Hess y Davis¹² de la universidad de Michigan (EUA), adaptado y validado al idioma español por Campo y col.¹³. Velásquez-Zambrano y col.¹⁴ adaptaron y actualizaron conceptos y terminología al nivel cultural del medio, de Venezuela, de tal forma que las preguntas fueran fácilmente comprensibles y no requirieran ninguna otra explicación. El cuestionario de 37 preguntas abarca cinco áreas de conocimientos sobre diabetes: básicos (1a-3a y 32a-37a), glucosa en sangre (4a-13a), administración de insulina (14a-18a), hidratos de carbono (19a-25a), intercambios de alimentos (26a-31a). Todas las preguntas del cuestionario son de selección simple, en todos los casos hay sólo una respuesta correcta con valor de 1 punto. Las respuestas incorrectas, en forma de “no lo sabe” o no contestadas contabilizan 0 puntos. Un mayor puntaje indica mayor conocimiento. Como punto de corte recomendado se estableció como

“conocimiento adecuado” a aquellas personas con un 75% de respuestas acertadas y como “conocimiento inadecuado” a aquellas personas con menos del 75% de respuestas acertadas.

Análisis estadístico

Se empleó el software de hoja de cálculo Microsoft Excel® 2011, así como el software estadístico SPAD® en su versión 5.6. Con el fin de establecer las posibles relaciones entre las variables estudiadas, se realizó un análisis factorial por medio del método de correspondencias múltiples. Los factores que capturaron una mayor variación en la muestra fueron utilizados para un procedimiento de conglomerados jerárquico (procedimiento de Ward), que dio origen a una

clasificación de los pacientes evaluados acorde a sus características diferenciadoras. Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un 95% de confianza ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se incluyeron 100 sujetos de los cuales 61% eran mujeres y 39% hombres, en su mayoría (67%) con diabetes tipo 2, cuya edad estaba entre 41 y 65 años; 28% de estos pacientes tenía un tratamiento combinado de fármacos orales e insulina en contraste con 33% de sujetos con diabetes tipo 1, más jóvenes, con edad entre 12 y 40 años. En cuanto al nivel de instrucción, un 60% manifestó tener estudios de bachillerato completo o incompleto a diferencia del restante 40% que

Tabla I.-Características generales de la muestra

Características	n	Porcentaje (%)
SEXO		
Femenino	61	61
Masculino	39	39
GRADO DE INSTRUCCIÓN		
6to grado	25	25
9no grado	9	9
Bachiller	26	26
Técnico superior	12	12
Universitario	28	28
TIPO DE DIABETES		
Diabetes tipo 1	33	33
Diabetes tipo 2	67	67
GRUPO ETARIO		
12-20 años	15	15
21-40 años	17	17
41-65 años	58	58
>65 años	10	10
HOSPITAL		
Universitario de Caracas	70	70
Dr. Carlos Arvelo	20	20
Dr. Miguel Pérez Carreño	10	10

Tabla II. Distribución porcentual de la muestra según categoría de respuesta a las preguntas por área del conocimiento evaluado.

Área del conocimiento	Pregunta	Categoría de respuesta		Media \pm DE Del % de respuestas correctas en el área
		Correcta (%)	Incorrecta (%)	
Básicos	P1	99	1	73,22 \pm 21,30
	P2	90	10	
	P3	35	65	
	P32	93	7	
	P33	84	16	
	P34	78	22	
	P35	52	48	
	P36	70	30	
	P37	58	42	
Glucosa en sangre	P4	71	29	70,40 \pm 19,00
	P5	89	11	
	P6	30	70	
	P7	93	7	
	P8	66	34	
	P9	71	29	
	P10	92	8	
	P11	59	41	
	P12	59	41	
Administración de Insulina	P13	74	26	48,00 \pm 24,65
	P14	74	26	
	P15	47	53	
	P16	60	40	
	P17	8	92	
	P18	51	49	
Carbohidratos	P19	89	11	77,57 \pm 10,58
	P20	81	19	
	P21	74	26	
	P22	60	40	
	P23	73	27	
	P24	91	9	
	P25	75	25	
Intercambios de Alimentos	P26	53	47	60,17 \pm 17,31
	P27	76	24	
	P28	60	40	
	P29	85	15	
	P30	47	53	
	P31	40	60	
Conocimiento General	Sujetos con 75% o más preguntas correctas	39	61	

afirmaron tener algún tipo de estudio universitario (tabla I). En la tabla II se observan las respuestas por área de conocimiento. Se encontró que sólo el 39% del grupo de estudio presentó conocimientos adecuados, ya que respondió de forma correcta a 28 o más de las preguntas. Además, de las 37 preguntas del cuestionario, sólo 13 fueron respondidas de forma correcta por el 75% o más de la muestra (tabla II).

El orden de conocimiento de las personas de acuerdo a las áreas estudiadas es Carbohidratos > Básicos > Glucosa en sangre > Intercambios de alimentos > Administración de insulina. De manera pues, que las personas pueden identificar las fuentes de carbohidratos y además conocen sobre los términos básicos del manejo de la diabetes, mientras que la administración de insulina y el manejo de los intercambios de alimentos sigue siendo un reto en el área de la educación diabetológica.

En el área de conocimientos básicos, los pacientes conocen muy bien que deben evitar los refrescos y dulces, que hacer ejercicio ayuda a disminuir la glucemia y que debe realizarlo 5 veces por semana al menos 30 min por vez, que el mejor tratamiento es en función de una buena alimentación, medicamentos, ejercicio, educación y la necesidad de cuidar muy bien sus pies.

En relación a la glucosa en sangre, conocen que la poliuria, polidipsia y comer mucho se relacionan con la hiperglucemia, igualmente que las inyecciones de insulina evitan el aumento de la glucemia. La administración de insulina fue el área que mostró menor grado de conocimiento, limitándose apenas a que las inyecciones de insulina controlan la glucemia y evitan las complicaciones.

Con respecto a los alimentos fuentes de carbohidratos, las personas reconocen a la leche y las zanahorias como aportadores de carbohidratos y saben que pueden consumir carbohidratos de acuerdo a sus necesidades, incluso saben elegir de forma adecuada un postre saludable. Finalmente, el área de los intercambios de alimentos fue otra

de las secciones menos conocidas, la mayoría sólo pudo reconocer al huevo como fuente de proteínas y a la tocineta como fuente de grasa.

Las preguntas con mayor porcentaje de respuestas incorrectas fueron las relacionadas a la cantidad de unidades de insulina presentes en 1 cc, el ajuste de las dosis de insulina, así como la importancia de realizar las 3 comidas principales y 2 meriendas mientras se utiliza insulina. De igual modo, la mayoría no pudo reconocer a las lentejas como fuentes de carbohidratos, ni encontrar un sustituto adecuado para una comida con carbohidratos y proteínas. Las náuseas no fueron relacionadas como síntomas de hipoglucemia y la mayoría no reconoce la importancia de medir su glucemia capilar más frecuentemente cuando presenta fiebre o infección.

Al realizar el análisis de correspondencias múltiples, fue necesario excluir la pregunta 1 debido a que sólo 1 persona contestó de forma incorrecta y no aportó variabilidad al modelo. Considerando las categorías de respuesta de las 36 preguntas restantes como variables activas y al sexo, grupo de edad, tipo de diabetes, nivel educativo, tipo de tratamiento y control glucémico diario como variables suplementarias, se obtuvieron 36 autovalores que fueron corregidos por el método de Benzécri, obteniéndose 14 nuevos autovalores; al retener los primeros 4 autovalores, se explica el 94,8% de la variabilidad total del modelo. Esto quiere decir que las 36 variables iniciales fueron reducidas a 4 factores ortogonales e independientes entre sí, que combinados explican la gran mayoría de la variabilidad.

El primer factor fue definido por una contraposición evidente entre las respuestas correctas e incorrectas, por lo tanto, se denominó a este componente como factor de conocimiento, siendo el más importante por su contribución con la inercia total. El segundo factor se caracterizó por la contraposición de las personas que saben sobre las áreas de administración de insulina y alimentos fuentes de carbohidratos versus aquellos que conocen de los temas básicos e intercambios de alimentos. El tercer

factor contrasta las respuestas correctas de los carbohidratos en contraposición a los que conocen sobre la administración de insulina y cambios en la glucosa sanguínea. Finalmente, el cuarto factor contrapone a los que conocen sobre los temas básicos y los cambios de la glucosa en sangre pero que no saben sobre carbohidratos ni intercambios de alimentos; de aquellos que si conocen muy bien los temas nutricionales. Posteriormente, se realizó el análisis de clasificación jerárquica con base a los 4 factores seleccionados, encontrándose que la mejor solución fue con 6 agrupaciones de pacientes. La tabla III compara los valores promedios de respuestas correctas para cada área del cuestionario, según la agrupación de los pacientes. Al realizar la comparación de medias por la prueba ANOVA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la tabla IV se muestra la distribución porcentual de las variables que se consideraron como explicativas en el modelo. Se trató del sexo, grupo etario, nivel de instrucción, tipo de diabetes, el tratamiento seguido y el control de glucemia capilar, para cada uno de los 6 grupos de pacientes encontrados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos luego de un análisis de las tablas de contingencia ($p < 0,05$) para las variables cualitativas, mientras que, para las variables cuantitativas, sólo se

encontró que la edad difiere estadísticamente entre los grupos.

El grupo 1 (G1): Esta primera clasificación agrupa al 18% de la muestra evaluada. En general, son pacientes femeninos (72%) que poseen buenos conocimientos básicos y de carbohidratos (75,7% y 73% de respuestas correctas, respectivamente en cada área), pero deficiente en administración de insulina y glucosa en sangre (18,9% y 47,8% de respuestas correctas, respectivamente).

En promedio tienen 51,6 años, con 6,1 años de diagnóstico. La mayoría tiene un nivel educativo intermedio, presentan diabetes tipo 2 (88,9%) bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales (83,3). El 27,7% no controlan sus niveles de glucemia regularmente (Tablas III y IV).

El grupo 2 (G2): esta clasificación representa apenas al 7% de la muestra. En ella se ubican los pacientes que presentaron menores niveles de conocimiento, y antagoniza con el G6 que es donde están ubicados los más educados en diabetes. Las áreas con mayor desconocimiento de este grupo, son las relacionadas a los carbohidratos y administración de insulina con 36,7% y 34,3% de las respuestas correctas, respectivamente. Estos son pacientes con más edad (63,3 años en promedio). Además, de los mayores de 65 años,

Tabla III. Características de las agrupaciones de pacientes acorde a su conocimiento por área.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
n muestra	18	7	15	16	21	23
Conocimiento inadecuado	18	7	15	8	13	0
Conocimiento adecuado	0	0	0	8	8	23
Básicos*	75,7 ± 15,4b	51,8 ± 38,9a	49,2 ± 17,1a	89,1 ± 18,2c	66,7 ± 28,9b	74,5 ± 25,5b
Glucosa*	47,8 ± 27,1a,b	41,4 ± 28,9a	57,3 ± 29,2b	77,5 ± 21,7c	85,7 ± 15,1c	86,5 ± 17,9c
Insulina*	18,9 ± 21,4a	34,3 ± 26b	25,3 ± 19,7a,b	38,8 ± 34,6b	71,4 ± 34,8c	74,8 ± 29,9c
Carbohidratos*	73,0 ± 22,6b	36,7 ± 32,8a	79,0 ± 20,2b	75,9 ± 17,5b	74,8 ± 11,2b	96,3 ± 3c
Intercambios*	51,9 ± 29,7b	45,2 ± 39,8b	30,0 ± 20,1a	77,1 ± 19,6c	56,3 ± 24,2b	82,6 ± 19,6c

Datos en $X \pm DE$. * % de respuestas correctas. Los valores en una misma fila con letras distintas son estadísticamente significativos, aplicando la prueba paramétrica ANOVA de un factor, seguido de la Prueba de Duncan ($p < 0,05$).

Tabla IV. Distribución porcentual de las características sociodemográficas y clínicas según agrupación de pacientes.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
n muestra	18	7	15	16	21	23
Sexo						
Masculino	27,8	42,9	46,7	43,8	47,6	30,4
Femenino	72,2	57,1	53,3	56,3	52,4	69,6
Edad (años)*	51,6 ± 12,7b	63,3 ± 8, b	57,3 ± 8,6b	54,4 ± 8,6b	32,0 ± 19,1a	34,7 ± 18,6a
Grupos de edad						
12-20 años	0,0	0,0	0,0	0,0	42,9	26,1
21-40 años	22,2	0,0	0,0	6,3	23,8	34,8
41-65 años	66,7	57,1	80,0	93,8	33,3	30,4
>65 años	11,1	42,9	20,0	0,0	0,0	8,7
Nivel de Instrucción						
Básica	38,9	28,6	73,3	0,0	42,9	21,7
Media	22,2	42,9	20,0	50,0	19,0	17,4
TSU	16,7	0,0	6,7	12,5	14,3	13,0
Universitaria	22,2	28,6	0,0	37,5	23,8	47,8
Tipo de Diabetes Mellitus						
Tipo 1	11,1	0,0	6,7	0,0	61,9	73,9
Tipo 2	88,9	100,0	93,3	100,0	38,1	26,1
Tiempo del Dx* (años)	6,1 ± 8,1a	6,1 ± 6,2a	6,3 ± 5,9a	9,4 ± 8,1a	6,7 ± 7,2a	7,6 ± 7,2a
Tratamiento						
Oral	83,3	28,6	46,7	62,5	14,3	0,0
Insulina	11,1	42,9	26,7	12,5	66,7	82,6
Ambos	5,6	28,6	26,7	25,0	19,0	17,4
Control de glucemia						
Si	72,2	57,1	66,7	81,3	100	91,3
No	27,8	42,9	33,3	18,8	0,0	8,7

* Datos en X±DE. Resto en %. Los valores en una misma fila con letras distintas son estadísticamente significativos, aplicando la prueba paramétrica ANOVA de un factor, seguido de la Prueba de Duncan ($p < 0,05$).

más de la mitad se encuentra en el G2, presentan menos de 6,2 años de diagnóstico, y más del 28% de todos los hombres se ubica en este grupo. El 42,8% presenta un nivel educativo intermedio. Todos son personas con diabetes tipo 2 bajo tratamiento mixto (28,5%) y por lo general no realizan monitoreo de glucemia capilar (Tablas III y IV).

El grupo 3 (G3): representa al 15% de la muestra

incorporada al modelo, que en su mayoría son pacientes bien educados en la selección de carbohidratos y deficientes en el manejo de la administración de insulina e intercambios de alimentos (79%, 25,3% y 30% de las respuestas correctas, respectivamente). Cerca del 20% de los hombres se ubica en este grupo y el 80% tiene entre 41 y 65 años. Se distinguen por presentar el menor nivel educativo (73,3% tiene una instrucción básica o menor), diabetes tipo 2

(93,3%), tratamiento oral (46,7%) y más del 20% no hace control de glucemia capilar (Tablas III y IV).

El grupo 4 (G4): es similar en tamaño al G3 ya que representa al 16% de la muestra. Este grupo está constituido en su totalidad por pacientes con diabetes tipo 2, con edades entre los 41 y 65 años (93,7%) y un mejor conocimiento que sus pares, ya que en todas las áreas se obtuvo porcentaje de respuestas correctas superiores al 70%; con la única excepción del área administración de insulina, donde el porcentaje de respuestas correctas fue de apenas un 38,8%. A diferencia del G3, estos tenían un mayor tiempo de diagnóstico, 9,4 años en promedio. La mitad de las personas de este grupo tienen una educación media y son tratados con hipoglucemiantes orales (62,5%), estos realizaron control de glucemia capilar con más frecuencia (81,25%).

Grupo 5 (G5): Este grupo abarca al 21% de la muestra estudiada. En general, representa a los pacientes con diabetes tipo 1 menos educados. Se trata de pacientes jóvenes con 32 años en promedio. Cerca del 20% de los hombres de la muestra se ubican en este grupo y el 42,5% presenta un nivel educativo básico. El tratamiento empleado es la insulina en el 66,6% de los casos, todos monitorean con frecuencia su glucemia. Las fortalezas se hallan en las áreas de glucosa sanguínea y los carbohidratos de la dieta, siendo el reto a mejorar: el conocimiento en los intercambios de alimentos.

Grupo 6 (G6): Esta agrupación antagoniza con el grupo 2, debido a que agrupa a los pacientes con un alto nivel de conocimiento, quienes representan el 23% de la muestra. Estas personas obtuvieron un porcentaje de respuestas correctas de 75% o más en cada una de las áreas del cuestionario, por lo tanto, representan al paciente ideal con un buen grado de educación en diabetes. En su mayoría (73,9%) presentan diabetes tipo 1, por lo que son jóvenes y adultos entre 12 y 40 años, con un nivel de conocimiento elevado (igual o superior al técnico). El 82,6% de ellos es tratado con insulina y el 91,3% chequea con regularidad sus niveles de

glucemia capilar.

La figura 1 muestra el gráfico biplot del análisis de correspondencias con las agrupaciones formadas en los dos primeros planos factoriales. Sobre esta figura es posible apreciar visualmente las similitudes y diferencias entre los 6 grupos encontrados (puntos amarillos) en cuanto a las 5 áreas del conocimiento (puntos de colores). En el eje de las abscisas, se describe el factor 1, que establece un contraste entre las respuestas correctas e incorrectas, ya que ordena hacia el lado izquierdo las agrupaciones con un mayor conocimiento (G4, G5 y G6), mientras que hacia el lado derecho se ubican agrupaciones con más respuestas incorrectas (G1, G2 y G3). Por otro lado, el eje de las ordenadas descrito por el factor 2, resulta en un factor diferenciador de la complejidad del conocimiento, ya que contrapone en la parte inferior a las personas que saben sobre las áreas de administración de insulina y alimentos fuentes de carbohidratos como el G5, de aquellos que conocen de los temas básicos e intercambios de alimentos, como el G4 que se ubica hacia la parte superior.

DISCUSIÓN

Respecto al nivel de conocimientos sobre la enfermedad en la población de estudio, se obtuvo un % de aciertos bajo de 39% del total si se considera como un nivel adecuado de conocimientos aquellos sujetos que contestaron de manera acertada el 75% o más de las preguntas. Campo y col.¹⁵, obtuvieron 7%; en el estudio de Pedraza Avilés y col.¹⁶, ningún paciente alcanzó esta cifra, solo el 14,4% resultó con 55% de respuestas acertadas, utilizando el mismo cuestionario. La mayoría de los estudios han reportado que los conocimientos sobre diabetes son generalmente pobres entre los pacientes con diabetes tipo 2. En Zamora Niño y col.¹⁷, se obtuvo 17,9%, en Almalki y col.¹⁸, el resultado fue de un 21,6% utilizando instrumentos diferentes para evaluar los conocimientos sobre diabetes.

Al analizar las áreas de conocimiento en específico, en este estudio, el área "Carbohidratos" obtuvo

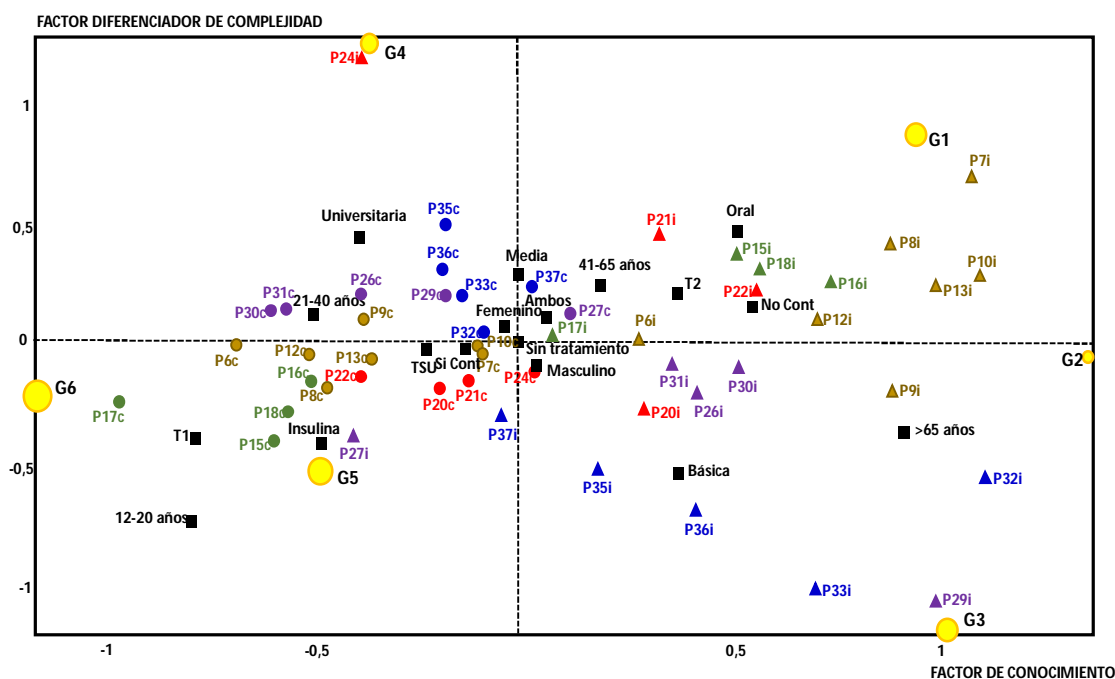


Figura 1. Gráfico (biplot) de los planos factoriales del análisis de correspondencias múltiples (ACM). Grupos de pacientes en punto amarillo.

● Respuestas correctas. ▲ Respuestas incorrectas. ■ Variables suplementarias.

Los colores de los puntos indican el área de conocimiento al que pertenecen: Básicos: azul, Glucosa: mostaza, Insulina: verde, Carbohidratos: rojo e Intercambios: morado.

el porcentaje más alto de respuestas correctas, hallazgos diferentes a la experiencia de Campo y col.¹⁵ y Pedraza Avilés y col.¹⁶ para quienes la puntuación más alta fue “glucosa en sangre”; mientras que el área de “administración de insulina” obtuvo la puntuación más baja coincidiendo con los dos estudios anteriores. Sin embargo, es importante acotar que en los estudios de Campo y col.¹⁵ y Pedraza Avilés y col.¹⁶, la muestra estaba constituida por un 100% de sujetos con diabetes tipo 2, lo que pudiera explicar las puntuaciones tan bajas en esta área de conocimiento y en el total del cuestionario en comparación con este estudio donde el 61% de la muestra está en tratamiento con insulina (33% diabetes tipo 1 y 28% de sujetos con diabetes tipo 2), lo que indica que al considerarse solo pacientes con diabetes tipo 2 la puntuación pudiera disminuir.

Al evaluar el nivel de conocimientos y la variable suplementaria sexo, no se encontró grandes

diferencias entre ambos géneros, sin embargo, el grupo 6 que presentó conocimientos adecuados en el 100% de los sujetos está predominantemente constituido por mujeres (16 vs 7 hombres). Esto quizás debido al hecho de que los hombres tienden a ver la enfermedad y la búsqueda de atención como manifestaciones de debilidad que se contradicen con la imagen cultural masculina de fortaleza, valentía, autosuficiencia y dominio. Las mujeres tienden a utilizar más los servicios de salud tanto preventivos como terapéuticos. Los hombres por su parte, tienden a utilizar más los servicios de urgencia. Tales tendencias obedecen a la naturaleza diferenciada de las necesidades de mujeres y hombres¹⁹. Pedraza Avilés y col.¹⁶ reportaron un mayor conocimiento en mujeres, aunque no fue estadísticamente significativo; en el trabajo de Campo y col.¹⁴ fue el grupo de los hombres donde se observaron las mejores puntuaciones. En la investigación de Chinnappan

y col.²⁰, no se hallaron diferencias significativas entre género y conocimiento.

En cuanto a los porcentajes obtenidos según edad, al igual que Pedraza Avilés y col.¹⁶, Almalki y col.¹⁸ y Chinnappan y col.²⁰, los pacientes de mayor edad demostraron un menor conocimiento en todas las áreas, específicamente el grupo 2 que representa el de más edad con una media de 63,3 años y los grupos 1 y 3 compuestos mayoritariamente por pacientes con diabetes tipo 2, esto muy posiblemente debido a que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia tanto vascular como neurovegetativo (Alzheimer). En general, la etiología de la disfunción cognitiva en la población mayor probablemente sea la combinación de patología isquémica y degeneración²¹. El envejecimiento también tiene un impacto independiente. En un estudio longitudinal elaborado por Enzinger y col.²², pacientes mayores asintomáticos, en el transcurso de 6 años mostraron un aumento de pérdida de volumen cerebral y aumento de la hemoglobina glucosilada con el envejecimiento, lo que sugiere un impacto del síndrome metabólico en la población que envejece.

Al hacer la comparación entre personas con diabetes tipo 1 y 2, los tipo 1 resultaron tener un mayor nivel de conocimientos en todas las áreas (Grupos 5 y 6), los grupos 1, 2 y 3 representados principalmente por personas con diabetes tipo 2 presentaron la puntuación más baja y de hecho ninguno reportó conocimientos adecuados. Khaldon y col.²³ no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos; quizás por el hecho de que en nuestro estudio, la muestra de pacientes con diabetes tipo 1 estaba constituida principalmente por personas jóvenes entre 12 y 40 años de edad. Los jóvenes están más expuestos a fuentes de información como libros y el uso de internet²⁴. Además, tuvieron una puntuación muy superior en el área de insulina, opuesto a sus similares con diabetes tipo 2. Así mismo, un mayor grado de estudios académicos correspondió a niveles más elevados de conocimientos, es el caso de pacientes con diabetes tipo 1 donde se vio una diferencia entre el grupo 6 con mejor

nivel educativo que su contraparte el grupo 5 con menos estudios y menor conocimiento sobre su enfermedad; en el caso de los tipo 2 del grupo 4 con mayor nivel académico se diferenció por su mejor conocimiento de los grupos 1, 2 y 3. Pedraza Avilés y col.¹⁶, Zamora y col.¹⁷ y Almalki y col.¹⁸, consiguieron los mismos resultados, mientras que Chinnappan y col.²⁰, no consiguieron diferencias significativas entre conocimiento y el diferente nivel educativo.

En relación a la toma de glucemias capilares (GC) tanto pacientes tipo 1 como tipo 2, los grupos que presentaron mejores resultados (grupos 4, 5 y 6), reportaron realizar controles de GC con más frecuencia que sus pares con menor conocimiento. Zowgar y col.²⁵, encontraron los mismos resultados. En pacientes con diabetes tipo 1, existe una correlación entre un mayor número de tomas de GC y una menor hemoglobina glucosilada, mientras que en personas con diabetes tipo 2, la evidencia es insuficiente²⁶. Sin embargo, pacientes con insulina basal, evaluando la glucemia en ayunas para alcanzar objetivos de glucosa en sangre, dio como resultado una hemoglobina glucosilada más baja. En algunas personas con tratamiento oral, la GC puede proporcionar información sobre el impacto de la dieta, actividad física y manejo de la medicación²⁶.

Por último, se pudo observar que el grupo 6 compuesto mayoritariamente por pacientes con diabetes tipo 1 y que obtuvo el mayor porcentaje de aciertos tenía más tiempo de haber sido diagnosticado, con un promedio de 7,6 años, mismos resultados se observaron en los sujetos del grupo 4 constituido en su totalidad por pacientes con diabetes tipo 2 con 9,4 años en promedio comparado con los grupos 1, 2 y 3. Zowgar y col.²⁵, encontraron los mismos resultados. Pedraza Avilés y col.¹⁶ y Khaldon y col.²³, no asociaron el tiempo de diagnóstico con el nivel de conocimientos.

Es importante considerar que el número de pacientes de este estudio no es representativo de la población con diabetes en Venezuela, y las conclusiones derivadas de este trabajo no pueden ser extrapoladas a toda la población.

En conclusión, los resultados del estudio indican que el nivel de conocimiento general sobre la enfermedad es bajo. El análisis de las variables permitió reconocer 6 grupos de pacientes, en los que sus características personales incidieron en el nivel de conocimiento. Los más educados fueron los pacientes jóvenes, con diabetes tipo 1, tratados con insulina, con mayor nivel académico y quienes realizaron con más frecuencia monitoreo de GC. La aplicación de este tipo de cuestionarios, permite conocer las necesidades de instrucción en áreas específicas del conocimiento de acuerdo a los grupos de pacientes. Es necesaria la implementación de programas de instrucción diabetológica, como parte de un tratamiento regular. Todo ello orientado hacia un objetivo en común, combinar pautas clínicas y educacionales que permitan mejorar los resultados de salud y la calidad de vida de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
3. Nieto-Martínez R, Marulanda MI, González JP, Ugel E, Duran M, Barengo N, Aschner P, Patiño M, López-Gómez L, Monsalve P, y col. Cardio-Metabolic Health Venezuelan Study (EVESCAM): Design and Implementation. *Invest Clin* 2017;58:56-69.
4. American Diabetes Association. Standards for diabetes patient education and American Diabetes Association review criteria. *Diabetes Care* 1990;13:60-65.
5. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020;43:48-65.
6. Bueno JM, Marco MD, Leal A, Orozco D, Mira JJ. Estudio de validación de una escala de educación diabetológica en atención primaria. *Aten Primaria* 1993;11:334-348.
7. Barceló A, Robles S, Whitte F, Jadue L, Vega J. Una intervención para mejorar el control de la diabetes en Chile. *Rev Panam Salud Pública* 2001;10:329-333.
8. Sáenz Hernáinz JI, García-Bayo I, Bas Serra RA, Villafañita-Ferrero RI, Gené Badía J, Reig-Calpé P. Efectividad de la educación sanitaria a diabéticos tipo II no insulino-dependientes. *Aten Primaria* 1992;10:785-788.
9. Gagliardino JJ, Etchegoyen GA, PENDID-LA Research Group. Model educational program for people with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1001-1007.
10. República de Venezuela. Gaceta oficial N° 32.650. Decreto N° 1.798. Caracas; 1983.
11. Lloret S, Ferreres A, Hernandez A, Ines T. Análisis factorial exploratorio de los ítems: una guía práctica, revisada y actualizada. *An Psicol* 2014;30:1151-1169.
12. Hess G, Davis W. The validation of a diabetes knowledge test. *Diabetes Care* 1983;6:591-596.
13. Campo JM, Vargas ME, Martínez TT, Cía P. Adaptación y validación de un test de conocimientos sobre la diabetes mellitus. *Aten Primaria* 1992;9:100-105.
14. Velásquez-Zambrano E, Contreras-Santos F, Angelucci-Bastidas L. Adaptación y análisis psicométrico de una encuesta de conocimientos sobre diabetes mellitus. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* 2021;8:33-42.
15. Campo JM, Vargas ME, Martínez T, Cía P. Valoración del nivel de conocimientos sobre su enfermedad en una población diabética hospitalaria. *Aten Primaria* 1995;16:623-627.
16. Pedraza A, Alvara E, Martínez R, Ponce R. Nivel de conocimientos sobre su enfermedad en pacientes diabéticos tipo 2 del primer nivel de atención médica. *Gac Méd Mex* 2007; 143:453-462.
17. Zamora Ch, Guibert A, De La Cruz T, Ticse R, Málaga G. Evaluación de conocimientos sobre su enfermedad en pacientes con diabetes tipo 2 en un hospital de Lima, Perú y su asociación con la adherencia al tratamiento. *Acta Méd Peruana* 2019;36:96-103.
18. Almalki T, Almalki N, Balbaid B, Alswat K. Assessment of diabetes knowledge using the Michigan brief diabetes knowledge test among patients with diabetes type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab* 2017;7:185-189.
19. Gómez G. Género, equidad y acceso a los servicios de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002;11:327-334.

20. Chinnappan S, Sivanandy P, Sagarán R, Molugulo N. Assessment of knowledge of diabetes mellitus in the urban areas of Klang District, Malaysia. *Pharmacy* 2017;5:1-8.
21. Munshi M. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to now. *Diabetes Care* 2017;40:461-467.
22. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM. Risk factor for progression of brain atrophy in aging: six years follow up of normal subjects. *Neurology* 2005;64:1704-1711.
23. Khaldon Al S, Mohammad B, Fares H, Ibrahim A. Diabetes knowledge among patient with diabetes mellitus at King Hussein Hospital. *JRMS*2012;19:72-77.
24. Tham KY, Ong JJ, Tan DK, How KY. How much do diabetic patients know about diabetes mellitus and its complications? *Ann Acad Med Singap* 2004;33:503-509.
25. Zowgar A, Siddiqui M, Alattas K. Level of diabetes knowledge among adult patients with diabetes using diabetes knowledge test. *Saudi Med J* 2018;39:161-168.
26. American Diabetes Association. Diabetes Technology: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:77-88.

FRECUENCIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL 450 EN LA CIUDAD DE DURANGO, MÉXICO

Edgar García-Torres¹, Graciela Zambrano-Galván², Juan Carlos Cuevas-González³

¹Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México. ²Centro de Investigación en Alimentos y Nutrición, Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México. ³Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(2): 97-104

RESUMEN

Objetivo: Describir los hallazgos clínicos del carcinoma de tiroides (CT) en el Hospital General 450 de la ciudad de Durango, México.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, de revisión de historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de CT que acudieron al hospital dentro del periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014. Las variables a considerar fueron: edad, sexo, número de casos por año, tiempo de evolución, tipo de abordaje quirúrgico para la resección, zona de lesión y la variante histopatológica.

Resultados: El total de pacientes diagnosticados con CT en el periodo fue de 59 (92% mujeres y 8% hombres) con una edad de $43,37 \pm 16,72$ años. Los años con mayor número de casos fueron 2006 y 2010. El 36% de los casos tenía un tiempo de evolución mayor a 1 año, siendo la escisión parcial la técnica más utilizada (50%) y el lóbulo derecho el más afectado (37%). La variante de CT más frecuente fue el carcinoma papilar con 80% y hubo metástasis en el 23,7% de los casos.

Conclusión: La presentación del CT en los últimos años no ha tenido un incremento importante en la región, sin embargo, es importante tener un conocimiento de la diversificación histológica con que cuenta esta neoplasia tiroidea, que permita establecer guías de atención dirigidas a la prevención, monitoreo, tratamiento oportuno y eficaz de la población.

Palabras Clave: Carcinoma de tiroides, hallazgos clínicos.

FREQUENCY AND CLINICAL FINDINGS OF THYROID CARCINOMA IN PATIENTS AT THE 450 GENERAL HOSPITAL IN THE CITY OF DURANGO, MEXICO

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical findings of thyroid carcinoma (TC) in the General Hospital 450 of Durango City, México.

Methods: A descriptive, observational, and retrospective study of the medical records of all patients diagnosed with TC who attended the hospital within the period from January 1, 2005 to December 31, 2014 was carried out. The variables to consider were: age, sex, number of cases per year, evolution time, type of surgical approach for

Artículo recibido en: Octubre 2020. Aceptado para publicación en: Febrero 2021
Dirigir correspondencia a: Graciela Zambrano Galván. E-mail: gzambrano@ujed.mx

resection, area of injury and histopathological variant.

Results: The total number of patients diagnosed with TC in the period was 59 (92% women and 8% men) with an age of 43.37 ± 16.72 years. The years with the highest number of cases were 2006 and 2010. Thirty six percent of the cases had an evolution time greater than 1 year, with partial excision being the most widely used technique (50%) and the right lobe the most affected (37%). The most frequent type of TC was papillary carcinoma with 80% and there were metastases in 23.7% of the cases.

Conclusion: The presentation of the TC in recent years has not had a significant increase in the region, however, it is important to have a knowledge of the histological diversification of this thyroid neoplasm, which allows establishing care guidelines aimed at the prevention, monitoring and timely and effective treatment of the population.

Keywords: Thyroid carcinoma; clinical findings.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides (CT) es la principal neoplasia que afecta al sistema endocrino, a nivel mundial ostenta el 2,1% del total de lesiones malignas que se desarrollan en el organismo¹. En el 2018 se registró una prevalencia de 3,7% de manera global². En Estados Unidos alcanzó el 3,6% para tumoraciones de novo^{3,4}, y en México, se encuentra en el tercer puesto con un 7,06%, siendo más prevalente en mujeres². Esta enfermedad se desarrolla con un pronóstico favorable (98% de supervivencia), el cual puede variar dependiendo de factores como edad, sexo y tipo histológico^{5,6}. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) corresponde al tipo histológico de CT bien diferenciado más común y prevalente (90%), seguido por el folicular (CF) con el 30%^{7,8}. Ambos se originan de epitelios foliculares, sin embargo, el CPT manifiesta un comportamiento histológico muy variado que le confiere cambios estructurales y evolución agresiva con mal pronóstico en algunos casos^{9,10}. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, esto puede deberse principalmente al incremento en el uso de las técnicas de imagenología de última generación que permite detectar este tipo de lesiones como hallazgos secundarios, pero también existen, de manera establecida, factores del medio ambiente

cuyo efecto es condicionante para su desarrollo, como son la exposición a radiación ionizante, contacto con xenobióticos y la ingesta de yodo^{11,12}.

Por lo anterior, se considera relevante realizar este estudio para describir los hallazgos clínicos del CT en nuestra región, con énfasis en sus variantes histológicas, la manifestación clínica y su comportamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en pacientes que acudieron a consulta para evaluación, diagnóstico y tratamiento quirúrgico de CT en el Hospital General 450 de la Ciudad de Durango, México, dentro del periodo del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014 (10 años).

Siguiendo las consideraciones éticas de acuerdo con la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, y previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital General 450 (número de registro único 405/014), se incluyeron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de CT que acudieron dentro del periodo mencionado. Las variables a considerar fueron: edad, sexo, número de

casos por año, tiempo de evolución, tipo de abordaje quirúrgico para la resección, zona de lesión en glándula tiroides (GT) y la variante histopatológica de CT. Para el diagnóstico de CT se utilizó la clasificación de los tumores de los órganos endocrinos del 2017 de la Organización mundial de la salud⁹, y fue realizado por patólogos clínicos adscritos al hospital.

La recolección de datos se hizo mediante el escrutinio de archivos e historias clínicas, así como de reportes finales de las biopsias. Toda la información se procesó en el paquete estadístico de acceso libre Epidat 4.0. Los datos de variables continuas se muestran en media y desviación estándar, y de variables categóricas en números absolutos y porcentuales; para establecer la asociación entre las variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Las características generales del total de pacientes diagnosticados con CT se presentan en la Tabla I. Es importante mencionar que el 78% tenía una edad < 55 años, mientras que el 22% contaba con una edad ≥ 55 años; 92%, 54 pacientes fueron mujeres y 8%, solo 5 pacientes, hombres.

Tabla I. Características generales de los pacientes con carcinoma de tiroides

	n (%)	Edad (años)
Mujeres	54 (92%)	43,18 ± 16,82
Hombres	5 (8%)	45,40 ± 17,38
Total	59 (100%)	43,37 ± 16,72

Los años con mayor número de casos de CT fueron 2006 (n=11) y 2010 (n=11), en segundo lugar el año 2007 (n=9) y el tercer lugar fue ocupado por el año 2009 (n=8). El tiempo de evolución de la tumoración se dividió en tres etapas: < 1 año, 1 año, > 1 año y sin información, encontrando que el 36% de los casos registrados tenían un tiempo de evolución > a 1 año, sin embargo es importante mencionar que el 47% de los archivos e historias

clínicas no presentaban esta información.

En la clasificación del abordaje quirúrgico para la resección de la tumoración, se observó que en el 58% se realizó la escisión parcial seguida de la escisión total (37%), y la intervención incisional fue la que presentó menor porcentaje. El lóbulo derecho fue la zona de afección más frecuente (37%), seguido del lóbulo izquierdo con el 15%, mientras que el 44% de los archivos e historias clínicas no presentan esta información.

Al analizar el tipo de diferenciación histológica del CT, se encontró que el 100% corresponde a carcinomas diferenciados de tiroides originados de células foliculares. Los tipos de CT más frecuentes fueron el CPT con 80% (n=47) seguido del CF (20%). La Tabla II muestra las variantes histológicas encontradas en CPT, mientras que para el CF no se encontraron variantes histológicas. La variante clásica del CPT fue ampliamente la más frecuente, en el 75% de los casos, seguida por la variante de patrón papilar y folicular en el 11%.

Tabla II. Tipos histológicos de Carcinoma Papilar de Tiroides

	n=47	%
Clásico	35	75
Otras Variantes		
Patrón papilar y folicular	5	11
Microcarcinoma	2	4
Papilar encapsulado	2	4
Papilar esclerosante	1	2
Papilar de células altas	2	4

El desarrollo de metástasis fue observado en el 24% del total de casos. La zona de afectación más frecuente fue el cuello, específicamente en los ganglios cervicales, y con menor frecuencia las metástasis a distancia, que incluyeron a la región supraclavicular y la región sacra (Tabla III). Como dato importante, las mujeres presentaron una leve mayor frecuencia de metástasis (Tabla IV), además, el grupo de edad menor a 55 años registró 10 casos (21,7%) con metástasis, mientras que

para el grupo mayor de 55 años se observaron 4 casos (30,7%) con esta condición (Tabla V). No hubo asociación estadística significativa.

DISCUSIÓN

En el caso específico del CT, la edad del paciente al diagnóstico es fundamental para el pronóstico, siendo de 30 años para mujeres y 45 años para hombres¹³. En este estudio la edad para hombres fue concordante con la literatura, no así para las mujeres. Al respecto, la American Joint Committee on Cancer (AJCC, por sus siglas en inglés), tiene una actualización importante sobre la estadificación T (Tumor), N (Nódulo) y M (Metástasis), estableciendo la edad de corte con mejor pronóstico para <55 años, y para >55 años un pronóstico menos alentador¹⁴. Algunos estudios sugieren la relación entre la edad avanzada de diagnóstico y un pronóstico desfavorable¹⁵. Sin embargo, existe controversia en esta relación ya que algunos estudios indican una presentación muy variada de la enfermedad, como es el caso de la probabilidad de desarrollar patrones nodulares de comportamiento poco agresivo a mayor edad del paciente¹⁶. En el presente estudio se encontró una baja frecuencia de metástasis en pacientes del grupo mayor de 55 años, no diferente estadísticamente a la de los menores de 55 años, siguiendo el patrón antes mencionado.

El desarrollo del CT se presenta hasta 3-4 veces más en mujeres que en hombres. En

Estados Unidos, el sexo femenino ocupa el 5,6% de los casos mientras que los hombres representan el 1,7%³, siendo similares los resultados obtenidos en este estudio¹³.

La incidencia del CT había sido estable, sin embargo, a partir de 1990 se comienza a reportar un aumento. Dentro de los factores, se sugieren como uno importante el sobre diagnóstico, resultado del hallazgo de tumoraciones diminutas, sin signos y síntomas por medio de avances tecnológicos de imagenología, enfermedades como obesidad y diabetes, cambios alimenticios y exposición temprana a radiación ionizante^{17,18}. En lo que respecta al Hospital General 450 de la ciudad de Durango, México, en el periodo comprendido del estudio, se observa una tendencia a la baja en el número de casos de CT atendidos, siendo diferente a Estados Unidos, Reino Unido y Asia¹⁹. Sin embargo un metaanálisis realizado sobre la incidencia de CT indica que en las últimas 6 décadas a nivel mundial no ha cambiado de manera significativa²⁰.

Por otra parte, en el presente estudio, el 36% de los pacientes manifestó haber detectado el inicio de la lesión con una duración mayor a 1 año; al respecto la literatura reporta que el tiempo de evolución desde el diagnóstico, tiene su importancia en el desarrollo, pronóstico y supervivencia del CT²¹, lo cual nos indica que las acciones preventivas y la terapéutica de detección pudieran estar desatendidas en la unidad médica donde se realizó el estudio.

Tabla III. Frecuencia de la presencia de metástasis en Carcinoma Tiroideo

	n=14	%	Zona de metástasis	
			Ganglio supraclavicular	Ganglio cervical
Papilar clásico	12	86	1(11)	11(92)
Folicular clásico	2	14	Región ósea sacra 1 (50)	Ganglio cervical 1 (50)

Datos en n %

Tabla IV. Distribución del CT por tipo histológico y presencia de metástasis según el sexo

Tipo histológico	Masculino n=5 (8)	Femenino n=54 (92)	p Valor
Ca. Papilar Clásico	2 (40)	33 (61)	0,64†
Ca. Papilar Otras Variantes	1 (20)	11 (20)	
Ca. Folicular	2 (40)	10 (19)	
Metástasis	1 (20)	13 (24)	

Datos en n %. Prueba exacta de Fisher †

Tabla V. Distribución del CT por tipo histológico y presencia de metástasis según los grupos etarios.

Tipo histológico	Menor 55 años n=46	Mayor e igual 55 años n=13	p Valor
Ca. Papilar Clásico	25 (54,4)	33 (61)	0,52†
Ca. Papilar Otras Variantes	10 (21,7)	2 (15,4)	
Ca. Folicular	11 (23,9)	1(7,7)	
Metástasis	10 (21,7)	4 (30,7)	

Datos en n %. Prueba exacta de Fisher †

Se han propuesto por parte de organizaciones oncológicas, guías de atención, manejo y tratamiento del CT que depende de la edad del paciente, la etapa y el tipo histológico²². La cirugía es el tratamiento de elección en neoplasias con un tamaño superior a 2 cm, el abordaje quirúrgico contempla la resección total de la glándula (tiroidectomía total), una resección parcial (hemitiroidectomía o lobectomía tiroidea) y dependiendo de la diseminación, se decide eliminar nódulos solitarios o cadenas ganglionares afectadas²³. En general, la cirugía está indicada para casos de CT con invasión y características histológicas agresivas. Otros tratamientos complementarios señalan la ablación con yodo radioactivo, la administración de inhibidores de la tirosina cinasa, únicamente para CT diferenciados, y por último la radioterapia²⁴. Se ha propuesto una nueva modalidad de diagnóstico estratificando el

riesgo utilizando un radiofármaco (18F-FDG), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada que evalúan la extensión e intensidad de actividad metastásica en el organismo²⁵. En el presente estudio el abordaje quirúrgico total y parcial fueron las vías de tratamiento lo cual puede estar ligado a las consultas médicas tardías y a las características indolentes de la neoplasia, lo que condicionaría una intervención en etapas muy avanzadas de la lesión.

Anatómicamente, la glándula tiroides cuenta con dos lóbulos unidos por un istmo que en ocasiones, muestra un lóbulo piramidal²⁶. El CT afecta usualmente a uno o dos lóbulos; existen reportes que mencionan el desarrollo de CT en el lóbulo piramidal²⁷. La prevalencia de CT en la zona del istmo oscila del 1-9,2%, con aparente invasión

a tejidos adyacentes y de la cápsula tiroidea, y donde se sugiere la intervención quirúrgica total y de nódulos centrales como medida profiláctica^{28,29}. El presente estudio muestra que el lóbulo con mayor afectación con CT fue el derecho, y solo se presentó un bajo porcentaje de lesión en el istmo y de afectación bilobular. Un gran porcentaje corresponde a lesiones sin datos específicos de afectación, lo cual representa una limitante para el estudio.

Los carcinomas que afectan a la tiroides son clasificados en tres principales tipos, son el CT bien-diferenciado (98% del total de casos), CT pobremente diferenciado y por último el CT indiferenciado³⁰. A pesar de tener un buen pronóstico y una tasa de mortalidad menor en comparación a otros tipos de cáncer³¹, la variabilidad histológica se hace presente sobre todo en el CPT, y con ello diferentes niveles de riesgo para cada tipo histológico³². Los tipos histológicos en el CPT tienen características particulares en la arquitectura, el tamaño y los límites de invasión celular. Algunas de las variantes de esta neoplasia tiroidea son CTP con patrón folicular, macrofolicular, folicular difusa, sólida, cribiforme, hobnail, de células altas, de células columnares, oncocítica, con estroma linfoide (Warthin-like), de células claras y esclerótica difusa^{8,33}. El patrón de mayor agresividad se presenta en las variantes de células altas (1 al 19% de las lesiones de CPT) y esclerótica difusa (3% de los casos de CPT)^{34,35}. Una de las variantes histológicas que ha tenido gran impacto en el aumento de casos incidentes de CT es el microcarcinoma, neoplasia no mayor a 10mm con baja mortalidad (0,34%) y con metástasis en nódulos linfáticos (12% de los casos)^{36,37}. Es de importancia mencionar que, en el periodo revisado, se presentaron variantes histológicas de CPT y que tienen un comportamiento agresivo, si bien, los casos fueron mínimos, al realizar el análisis de asociación de variables del tipo histológico con la presencia de metástasis y sexo no se encontró significancia estadística, sin embargo, su presencia denota que los cambios histológicos de importancia para esta neoplasia se manifiestan en nuestra región.

Así mismo, los hallazgos del estudio mostraron la presencia de metástasis principalmente en nódulos cervicales y en regiones inusuales, siendo éstas la región supraclavicular y la región sacra. Al respecto se han documentado diferentes zonas donde se desarrolla una metástasis de CPT de manera atípica con pronóstico desfavorable e intervenciones más radicales, usualmente son los nódulos regionales, sin embargo, también puede encontrarse metástasis a distancia en cresta iliaca, vertebras, lesiones supraclaviculares, costillas y el fémur^{38,39}, siendo una complicación para su abordaje. Aun cuando en el presente estudio se observó una mayor frecuencia de metástasis en pacientes mayores a 50 años, esta no tuvo significancia estadística con respecto a los pacientes menores de 50 años; caso contrario a lo que se reporta en la literatura en la cual se menciona que los pacientes más jóvenes presentan más probabilidad de desarrollar metástasis ganglionares⁴⁰.

Se concluye que la manifestación de CT en los últimos años no ha tenido un incremento importante en la ciudad de Durango, pero si muestra variantes histológicas con desarrollo metastásico inusual en personas mayores a 50 años siendo el sexo femenino el mayormente afectado, y que acuden a tratamiento cuando la lesión ha tenido una temporalidad mayor a 1 año, siendo el tratamiento quirúrgico radical el utilizado. Es por ello, la importancia del conocimiento de la diversificación histológica con que cuenta esta neoplasia tiroidea, con el fin de poder trazar guías de atención dirigidas a la prevención, detección temprana, monitoreo, tratamiento oportuno y eficaz del CT en la población.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bikas A, Burman KD. Epidemiology of thyroid cancer. In: Luster M., Duntas L., Wartofsky L. (eds) *The thyroid and its diseases*. Springer Cham 2019;541-547.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. Accesado en febrero 2020. Disponible en <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- Figge JJ. Epidemiology of thyroid cancer. In: Wartofsky L, Van Nostrand D. (Eds), *Thyroid Cancer*. Springer. Third Edition. New York, NY 2016;9-15.
- Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:17-29.
- Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, Untch B, Ganly I, Shaha AR, Shah JP, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:1015-1020.
- Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli, F, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:636-642.
- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:646-653.
- Sak, SD. Variants of papillary thyroid carcinoma: multiple faces of a familiar tumor. *Turk Patoloji Derg* 2015;31(Suppl 1),S34-S47.
- Lam A. Pathology of endocrine tumors update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Rev Rep* 2017;22:209-216.
- Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Nueva clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroidea. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:133-135.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212.
- Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and environmental factors in thyroid carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1735. doi: 10.3390/ijerph15081735.
- Salehiniya H, Pakzad R, Hassanipour S, Mohammadian M. The incidence and mortality of thyroid cancer and its relationship with HDI in the world. *WCRJ*2018;5:1-6.
- Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2018;29:397-404.
- Shi R, Qu N, Liao T, Wei W, Wang YL, Ji Q. The trend of age-group effect on prognosis in differentiated thyroid cancer. *Sci Rep* 2016;6:27086.doi: 10.1038/srep27086
- Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA, Kim MI, Larsen PR, et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*2015;100:4434-4440.
- Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27:1-7.
- Liu Y, Su L, Xiao H. Review of factors related to the thyroid cancer epidemic. *Intl J Endocrinol* 2017;2017:1-9.
- Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, Chiolerio A, NICER Working Group. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One*2017;12:e0179387.doi: 10.1371/journal.pone.0179387.
- Furuya-Kanamori L, Bell KJ, Clark J, Glasziou P, Doi SA. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *J Clin Oncol*2016;34: 3672-3679.
- García MG, Takahashi AML, Huerta FJG, Aslan ZAT. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gac Méd Méx* 2014;150:65-77.
- Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8:30-40.
- Lippi F, Picone A. Differentiated thyroid cancer: new strategy of treatment. *EC Endocrinol Metab Res*2018;3:222-224.
- Carneiro RM, Carneiro BA, Agulnik M, Kopp PA, Giles FJ. Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2015;41:690-698.
- Grewal RK, Ho A, Schöder H. Novel Approaches to

- thyroid cancer treatment and response assessment. *Semin Nucl Med* 2016;46:109-118.
26. Khatawkar AM, Awati SM. Thyroid gland—historical aspects, embryology, anatomy and physiology. *IAIM* 2015;2:165-171.
 27. Papavramidis TS, Zisi A, Tzorakoleftheraki SE, Koletsa T, Pliakos I, Panidis S. Papillary carcinoma arising from the pyramidal lobe of the thyroid gland – Two case reports. *J Clin Transl Endocrinol Case Reports* 2018;7:1-4.
 28. Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, Misiakos E, Karatzas T. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: total thyroidectomy or isthmosectomy? *Am J Surg* 2018;216:135-139.
 29. Lee YS, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Chang HS, Park CS. Papillary carcinoma located in the thyroid isthmus. *World J Surg* 2009;34:36-39.
 30. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: A retrospective 10-year follow-up study. *Oncol Lett* 2015;10:1749-1754.
 31. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* 2019;9:217-222.
 32. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:264-274
 33. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology* 2017;72:40-52.
 34. Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid. *Adv Anat Path* 2018;25:172-179.
 35. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol* 2015;3:1045.
 36. Shore SL. Thyroid cancer pathology. In: Vinjamuri S. (eds) *PET/CT in Thyroid Cancer*. Springer Cham 2018;9-13.
 37. Matrone A, Campopiano MC, Nervo A, Sapuppo G, Tavarelli M, De Leo S. Differentiated thyroid cancer, from active surveillance to advanced therapy: toward a personalized medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;10:884.doi: 10.3389/fendo.2019.00884
 38. Iftikhar H, Ikram M, Muhammad A, Nathani K. Unusual presentation of differentiated thyroid cancer metastasis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017;22:167-170.
 39. Hermida-Pérez JA. Carcinoma papilar tiroideo con

CASO CLÍNICO

VIRILIZACIÓN CAUSADA POR TUMOR OVÁRICO DE CÉLULAS ESTEROIDEAS SIN OTRA ESPECIFICACIÓN

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³.

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;19(2): 105-111

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de virilización causada por tumor de células esteroideas no específico.

Caso Clínico: Paciente femenina de 31 años, quien consultó por presentar hirsutismo, cambios en la voz, alopecia fronto-temporal, aumento de la libido y amenorrea. El examen físico reveló alopecia androgénica, hirsutismo prominente y voz áspera. El examen ginecológico demostró clitoromegalia y tumor anexial izquierdo. Las pruebas de laboratorio demostraron aumento de las concentraciones séricas de testosterona (7,6 ng/mL) y 4-androstenediona (3,6 ng/ml) con concentraciones bajas de hormona foliculoestimulante (2,1 mUI/L) y luteinizante (0,8 mUI/L). La ecografía pélvica mostró tumor sólido de ovario izquierdo bien definido, y la resonancia magnética abdominopélvica mostró tumor sólido de 8 x 6 centímetros, heterogéneo y con alta vascularización. Los valores de marcadores tumorales estaban normales. Durante la laparotomía se encontró tumor de superficie amarillenta con signos de hemorragia difusa del ovario izquierdo. Se procedió a realizar ooforosalingectomía izquierda. El examen anatomopatológico estableció el diagnóstico de tumor de células esteroideas no específico.

Conclusión: Los tumores ováricos de células esteroideas no específico son tumores raros del estroma del cordón sexual del ovario y deben considerarse como causa de virilización en mujeres adultas secundaria a la producción de testosterona. Generalmente son benignos, pero con potencial maligno y están caracterizados por tener dos tipos de células poligonales de apariencia similar. Se diferencian de los tumores de células de Leydig en la falta de cristales de Reinke en su citoplasma.

Palabras Clave: Virilización; tumor de células esteroideas no específico; tumor del estroma del cordón sexual; testosterona.

VIRILIZATION CAUSED BY OVARIAN STEROID CELL TUMOR, NOT OTHERWISE SPECIFIED

ABSTRACT

Objective: To present a case of virilization caused by ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified.

Clinical case: A 31-year-old female patient, who consulted for presenting hirsutism, voice changes, frontotemporal alopecia, increased libido, and amenorrhea. Physical examination revealed androgenic alopecia, prominent hirsutism, and a harsh voice. Gynecological examination revealed clitoromegaly and left adnexal tumor. Laboratory tests showed increased serum concentrations of testosterone (7.6 ng/mL) and 4-androstenedione (3.6 ng/mL) with low concentrations of follicle-stimulating hormone (2.1 mIU/L) and luteinizing (0.8 mIU/L). Pelvic ultrasound showed a well-defined solid ovarian tumor of the left ovary and abdominal-pelvic magnetic resonance

Artículo recibido en: Agosto 2020 Aceptado para publicación en: Febrero 2021
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

showed a solid tumor measuring 8 x 6 centimeters, heterogeneous, and highly vascular. The tumor marker values were normal. During laparotomy, a tumor with a yellowish surface was found with signs of diffuse bleeding from the left ovary. A left oophorosalphingectomy was performed. The pathological examination established the diagnosis of ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified.

Conclusion: Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified are rare tumors of the stroma of the sexual cord of the ovary and should be considered as a cause of virilization in adult women, secondary to testosterone production. They are generally benign, but with malignant potential and are characterized by having two types of polygonal cells of similar appearance. They differ from Leydig cell tumors in the lack of Reinke crystals in their cytoplasm.

Keywords: Virilization; Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified; stromal tumor of the sex cord; testosterone.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células esteroideas del ovario son neoplasias raras de los cordones sexuales caracterizados por proliferación de células esteroideas y representan menos del 0,1% de todos los tumores ováricos¹. Estos tumores pueden clasificarse en tres subtipos según el origen celular, luteomas estromales que surgen del estroma ovárico, tumores de células de Leydig que surgen de células hiliares de Leydig y tumor de células esteroideas sin otra especificación (TCEOE), cuando el origen es desconocido². Los TCEOE generalmente son benignos y unilaterales, producen esteroides, especialmente testosterona, causando virilización, oligomenorrea y/o amenorrea²⁻⁴. Se presenta un caso de virilización causada por tumor de células esteroideas no específico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 31 años, nulípara, quien consultó por presentar hirsutismo, cambios en la voz, alopecia fronto-temporal, aumento de la libido y amenorrea desde hace aproximadamente 4 años. Refería menarquía a los 14 años y menstruaciones normales hasta los 25 años que luego se volvieron irregulares con posterior aparición de amenorrea. Además, presentaba aumento de peso gradual de más de 10 kilogramos en los últimos 24 meses.

Negaba antecedentes de hemorragia genital, dolor abdominal y cambios evacuatorios. También negaba antecedentes personales o familiares de importancia.

El examen físico reveló índice de masa corporal de 32,2 Kg/m², presión arterial de 135/85 mm de Hg, alopecia androgénica, hirsutismo prominente en cara, tórax, abdomen, espalda, miembros superiores e inferiores (puntaje de Ferriman-Gallwey 27/36) y voz áspera. La piel estaba grasosa y las mamas tenían desarrollo normal (Tanner V). El examen ginecológico demostró clitoromegalia con un ancho de 6 milímetros y tumor anexial izquierdo con útero normal. No había evidencia de estrías, acné, hematomas o debilidad muscular proximal.

Las pruebas de laboratorio demostraron aumento de las concentraciones séricas de testosterona 7,6 ng/mL (valor normal 0,4 - 0,76 ng/mL) y 4-androstenediona 3,6 ng/ml (valor normal: 0,4 - 3,4 ng/mL) con concentraciones bajas de hormona foliculoestimulante (2,1 mUI/L, valor normal 4,7 - 21,5 mUI/L) y luteinizante (0,8 mUI/L valor normal 5 - 25 mUI/L). Las concentraciones séricas de estradiol, prolactina, cortisol, tiroxina libre y hormona tiroestimulante estaban dentro de límites normales. Los resultados de las pruebas hematológicas y bioquímicas fueron normales. Los valores séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona y 17-hidroxiprogesterona estaban normales, por lo cual la posibilidad de alteración de las glándulas

suprarrenal fue descartada. Las concentraciones séricas de testosterona después de la prueba de supresión con dexametasona no mostraron supresión (7,02 ng/mL).

La ecografía pélvica mostró útero normal con grosor endometrial de 3 milímetros y tumor de ovario izquierdo sólido bien definido con escaso líquido ascítico en fondo de Saco de Douglas. El anexo derecho estaba normal. La resonancia magnética abdominopélvica reveló riñones y glándulas suprarrenales normales y tumor sólido de 8 x 6 centímetros en el ovario izquierdo, heterogéneo y con alta vascularización, rodeado de folículos ováricos normales (figura 1). No había evidencia de tumor suprarrenal o en otra ubicación, metástasis, líquido ascítico, linfadenopatías retroperitoneales o pélvicas. Los valores de marcadores tumorales (gonadotropina coriónica, CA-125, CA19-9, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína) estaban dentro de límites normales. En vista de las concentraciones séricas elevadas de testosterona y los hallazgos de la resonancia magnética, fue considerada la posibilidad de tumor de células del estroma del cordón sexual de ovario productor de

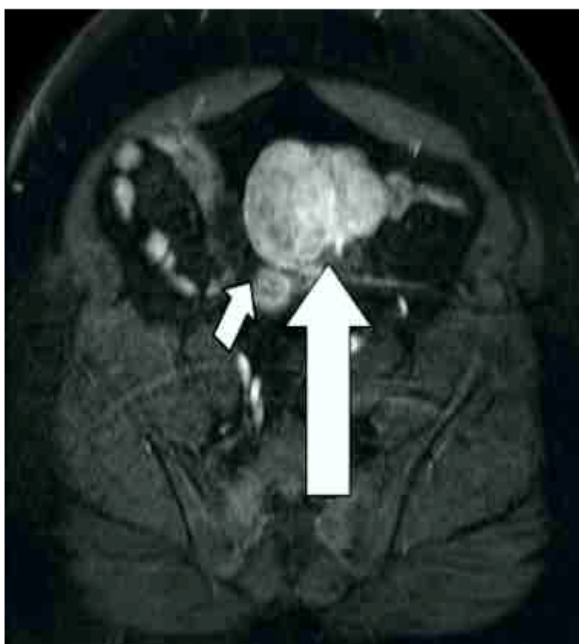


Figura 1. Imagen de resonancia magnética. Las flechas señalan el tumor ovárico izquierdo.

testosterona, por lo que fue programada para cirugía.

Durante la laparotomía, se encontró líquido ascítico de color amarillento en escasa cantidad, cuya citología fue negativa para neoplasias. El ovario izquierdo estaba aumentado de tamaño (9 x 5 x 4 centímetros) mostrando en la superficie zonas amarillentas brillantes multilobuladas con signos de hemorragia difusa. El útero y ovario derecho eran normales en apariencia y no había evidencia de lesiones peritoneales. La sección congelada transoperatoria diagnosticó tumor de células esteroideas sin signos de malignidad. Se procedió a realizar ooforosalingectomía izquierda más biopsia de los ganglios linfáticos pélvicos y omentectomía parcial.

El examen anatomopatológico encontró tumor amarillento con varias zonas blanquecinas que medía aproximadamente 7 centímetros de diámetro con vasos congestionados, circunscrito al ovario y sin excrecencias externas. La sección de corte mostró tumor de consistencia friable. El examen microscópico demostró tumor bien encapsulado compuesto de lóbulos grandes y pequeños de células poligonales grandes con núcleos redondos - ovalados pequeños, ubicados centralmente, cromatina granular eosinófila y abundante citoplasma eosinofílico que estaban separados por una red vascular densa. La mayoría de las células mostraron citoplasma espumoso, consistente con la presencia de lípidos. No había presencia de componentes sugestivos de células tecaluteicas, fibroma, necrosis significativa, hemorragia, actividad mitótica, atipia nuclear de alto grado o cristales de Reinke. Las células tumorales fueron fuertemente positivas a Sudan III. El tumor mostró inmunotinción intensa a la alfa inhibina y calretinina con positividad focal a S100, pero negativas a citoqueratina (AE1 y AE3), MDM-2, HMB-45, receptores de progesterona y estrógeno (figura 2). La trompa de Falopio estaba normal. El frotis citológico del líquido peritoneal fue negativo para neoplasias. Las características histológicas e inmunohistoquímicas sugirieron el diagnóstico final de TCEOE. de TCEOE.

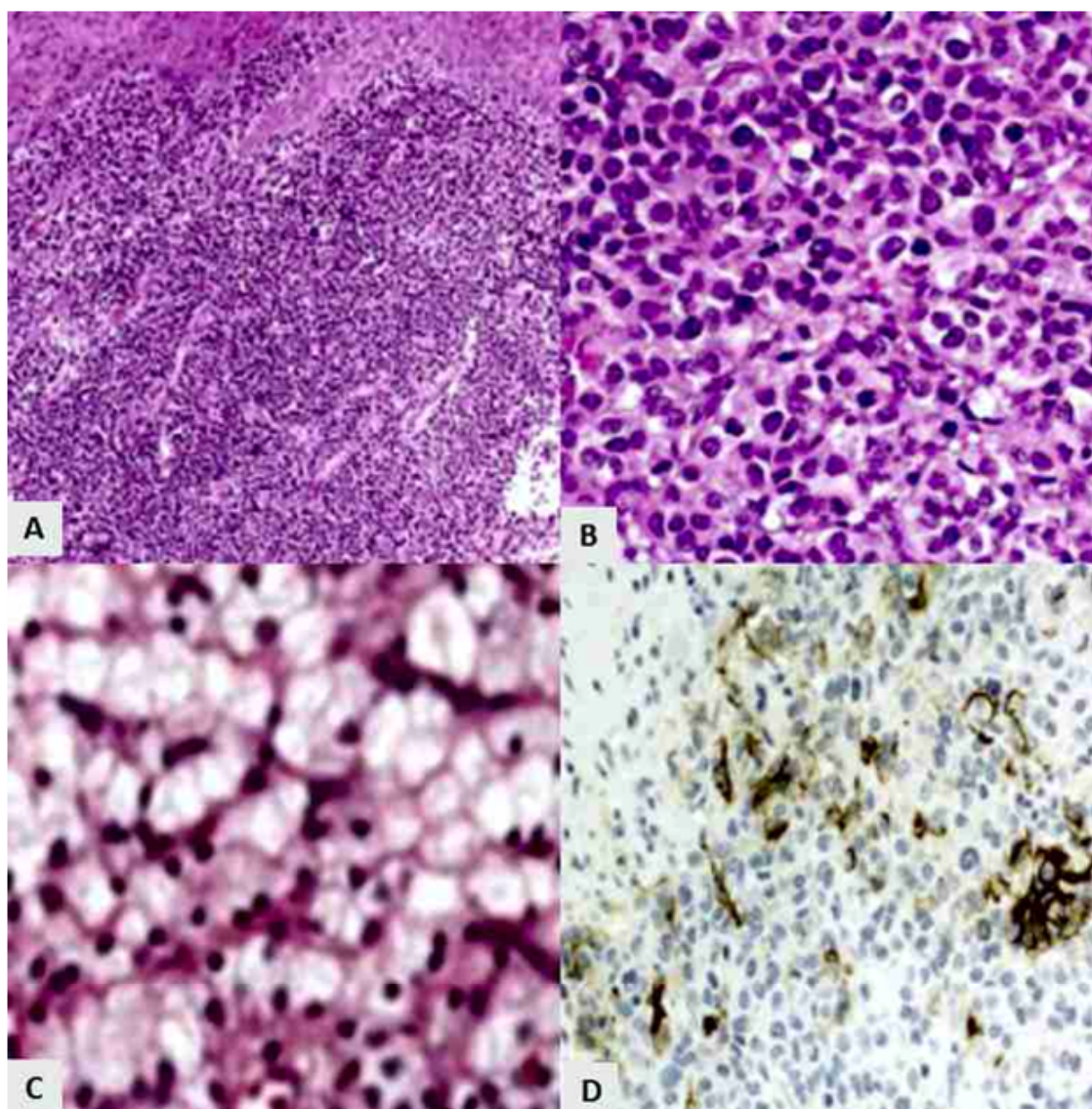


Figura 2. Histología del tumor de las células esteroideas sin otra especificación. (A) Patrón de crecimiento difuso con dos tipos de células eosinofílicas y células claras (Coloración hematoxilina-eosina). (B) Células eosinofílicas con abundante citoplasma granular eosinofílico y pequeños núcleos (Coloración hematoxilina-eosina). (C) Células claras vacuoladas con pequeños núcleos (Coloración hematoxilina-eosina). (D) Inmunotinción positiva difusa para inhibina.

El postoperatorio fue normal y la paciente fue dada de alta a los 3 días. A los 5 días después de la cirugía las concentraciones séricas de testosterona (0,5 ng/mL) estaban dentro de límites normales. Los signos clínicos de hiperandrogenismo han desaparecido y los ciclos menstruales han vuelto a la normalidad. Las concentraciones séricas de testosterona y ecografía pélvica han permanecido normales durante los 12 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los tumores ováricos de células esteroideas son tumores raros del estroma que surgen de células adrenocorticales, de luteína del estroma ovárico o de Leydig y generalmente está compuesto por agregados celulares sólidos con nidos o trabéculas ocasionales⁵. Los tumores de células esteroideas se subdividen en tres tipos de tumores, a saber, tumor

de células de Leydig, luteoma estromal y TCEOE⁶. Estos últimos representan aproximadamente el 60% de los tres subtipos³.

El TCEOE puede aparecer en cualquier edad y es mayor que otros tumores de células esteroideas al momento del diagnóstico. Causan manifestaciones androgénicas y estrogénicas en 50% y 10% de los casos, respectivamente⁴. Las manifestaciones más comunes son causadas por la producción de testosterona. Aproximadamente 56% - 77% de las pacientes presentan hirsutismo y virilización (voz ronca, alopecia androgénica, acné y aumento del vello facial y corporal)⁷. La secreción de estradiol ocurre en 6% - 23% de los casos y produce menstruación irregular o sangrado menopáusico⁸. Aproximadamente 25% de estos tumores no producen hormonas. También existen informes de asociación con síndrome de Cushing, hipopotasemia e hipertensión⁹. Otros síntomas más raros son dolor y distensión abdominal. La ascitis es poco común³.

El diagnóstico preoperatorio de los tumores ováricos productores de andrógenos es realizado por clínica, laboratorio e imágenes¹⁰. Las concentraciones séricas elevadas de testosterona y androstenediona con concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona normal sugieren tumor ovárico productor de andrógenos. Las concentraciones séricas normales de 17-hidroxiprogesterona ayudan a descartar la hiperplasia suprarrenal congénita. La ecografía con escala de grises puede identificar tumores sólidos, incluso pequeños, ya que puede aparecer como un área de ecogenicidad diferente al tejido circundante. Esta evaluación debe complementarse con ecografía Doppler¹¹. Las características tomográficas del TCEOE son variables debido a la cantidad de componentes lipídicos y estroma fibroso. La resonancia magnética es útil en la caracterización de los tumores que aparecen como una lesión sólida de intensidad de señal intermedia con intensificación homogénea⁷. Las concentraciones séricas elevadas de CA-125 son poco frecuentes en estos casos¹⁰.

El TCEOE es sólido y bien delimitado con

superficie amarilla o naranja, debido a los lípidos intracitoplasmáticos. Las células neoplásicas son de dos tipos: el tipo celular predominante es de tamaño mediano y poligonal con citoplasma eosinofílico, ligeramente granular con núcleo central y un solo nucléolo; el segundo tipo de células es mayor y tiene abundante citoplasma vacuolado. El estroma es generalmente escaso de tejido conectivo delicado con alta vascularización. Estos tumores pueden diferenciarse de los tumores de células de Leydig debido a la falta de cristales de Reinke citoplasmáticos que son inclusiones eosinofílicas en forma de bastón¹.

El diagnóstico diferencial de los TCEOE son otros tipos de tumores de células esteroideas, luteoma del embarazo, melanoma, carcinoma primario de células claras y carcinoma de células renales metastásico¹. La capacidad de diferenciar estos tumores de otras lesiones anexiales completamente sólidas por ecografía, como leiomioma uterino pediculado, fibroma ovárico, linfoma o metástasis, es difícil. Los luteomas estromales suelen ser tumores pequeños confinados al estroma ovárico y se asocian con frecuencia con hipertecosis estroma¹⁵. De los diferentes marcadores utilizados en la inmunotinción, la inhibina ha demostrado ser el más útil para la identificación, ya que la mayoría de los tumores expresan este marcador. También se ha demostrado que tienen positividad variable para calretinina². El tumor del presente caso demostró positividad a alfa-inhibina y calretinina. El comportamiento clínico de los TCEOE es incierto. La cirugía es el tratamiento recomendado para los tumores del estroma del cordón sexual ovárico. En los casos con tumores benignos confinados al ovario es posible realizar ooforosalingectomía unilateral¹⁸. Es necesario la estadificación cuidadosa, en aquellas pacientes que desean conservar su fertilidad. Para las mujeres que han completado su descendencia o en estadios avanzados, está indicada la histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía bilateral y estadificación quirúrgica completa¹². En contraste con el comportamiento benigno del luteoma estromal y el tumor de células de Leydig, los TCEOE tienen pronóstico reservado¹³. Aunque generalmente son unilaterales y pueden ser tratados

quirúrgicamente cuando están confinadas al tejido ovárico, hasta 20% de los casos tienen siembras y/o extensión tumoral más allá del ovario.

Aproximadamente 25% - 43% de los TCEOE son malignos y las metástasis suelen estar en la cavidad peritoneal y rara vez en sitios distantes. Las características histológicas de malignidad son: 2 o más mitosis por cada 10 campos de gran aumento, necrosis, diámetro igual o mayor de 7 centímetros, atipia de grado 2-3 y hemorragia⁸. Solo el tamaño del tumor estaba presente en este caso.

Debido a que los TCEOE son poco frecuentes y la mayoría de los casos son diagnosticados en etapa temprana, existen pocos ensayos con quimioterapia adyuvante. Su uso depende de la histopatología y estadificación de la lesión, pero su efectividad terapéutica es poco conocido⁸. La combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino usado en tumores del estroma ovárico, como de células de la granulosa o de Sertoli-Leydig, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad metastásica^{13,14}. En tumores malignos, este régimen puede ser eficaz y práctico. Nuestra paciente no presentaba ningún factor de riesgo, excepto el tamaño del tumor, por lo que la quimioterapia fue descartada. El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina ha sido utilizado en este tipo de tumores virilizantes dependientes de gonadotropinas¹⁵. La monitorización regular de las concentraciones postoperatorias de hormonas esteroideas es obligatoria para el seguimiento, ya que es útil como marcador tumoral.

CONCLUSIÓN

El TCEOE es un tumor ovárico poco común que causa virilización. Suelen ser benignos, unilaterales y caracterizados por proliferación de células esteroideas. Las características radiológicas son variables por la cantidad de componentes lipídicos y estroma fibroso. El tratamiento es quirúrgico basado en las características histológicas del tumor, estadificación quirúrgica y deseo de conservar la

fertilidad. Es necesario el seguimiento después de la cirugía porque algunos casos pueden tener comportamiento maligno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:412-418.
2. Bhagat R, Bodal VK, Gupta N, Garg P. Steroid cell tumour of ovary - A rare case report. *J Clin Diagn Res* 2016;10:ED06-ED07.
3. Taşdemir N, Celik C, Abalı R, Aksu E, Oznur M, Yılmaz M. A rare cause of virilization; ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified (NOS). *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012;13:275-277.
4. Wong FCK, Chan AZ, Wong WS, Kwan AHW, Law TSM, Chung JPW, Kwok JSS, Chan AOK. Hyperandrogenism, elevated 17-hydroxyprogesterone and its urinary metabolites in a young woman with ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: Case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol* 2019;2019:9237459. doi: 10.1155/2019/9237459
5. Sood N, Desai K, Chindris AM, Lewis J, Dinh TA. Symptomatic ovarian steroid cell tumor not otherwise specified in a post-menopausal woman. *Rare Tumors* 2016;8:6200. doi: 10.4081/rt.2016.6200
6. Yuan X, Sun Y, Jin Y, Chen X, Wang X, Ji T, Wang C, Dai H. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, treated with surgery: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12:1434-1438.
7. Faten H, Dorra G, Slim C, Wajdi S, Nadia C, Kais C, Tahia B, Mohamed A. Ovarian steroid cell tumor (not otherwise specified): a case report of ovarian hyperandrogenism. *Case Rep Oncol Med* 2020;2020:6970823. <https://doi.org/10.1155/2020/6970823>
8. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:835-845.
9. Sedhom R, Hu S, Ohri A, Infantino D, Lubitz S. Symptomatic Cushing's syndrome and hyperandrogenemia in a steroid cell ovarian neoplasm: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:278. doi: 10.1186/s13256-016-1061-x.
10. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their

- mimics. *Pathology* 2018;50:5-15.
11. Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Koliba P, Zdeňková A, Burgetová A, Vrbíková J. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. *J Obstet Gynaecol* 2019;39:359-364.
 12. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:431-438.
 13. Babarović E, Franin I, Klarić M, Ferrari AM, Karnjuš-Begonja R, Eminović S, Ostojić DV, Vrdoljak-Mozetič D. Adult granulosa cell tumors of the ovary: A retrospective study of 36 FIGO stage I cases with emphasis on prognostic pathohistological features. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2018;2018:9148124.doi: 10.1155/2018/9148124.
 14. Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:606-614.
 15. Nakasone T, Nakamoto T, Matsuzaki A, Nakagami H, Aoki Y. Direct evidence on the efficacy of GnRH agonist in recurrent steroid cell tumor-not otherwise specified. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:73-75.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El manuscrito debe ser preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta a espacio de 1,5, con letra times y tamaño 12.

Primera página: *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. Título corto.

Resumen: Elaborado con un máximo de 250 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, **Palabras clave:** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

Revisión bibliográfica: La estructura del resumen debe ser continua, narrativa. Los trabajos de revisión bibliográfica tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido. Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Incluir como máximo 60 referencias bibliográficas.

Artículo original: Se recomienda una extensión máxima de 15 páginas. **Resumen:** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. **Introducción:** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. **Materiales y Métodos:** Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados. Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos. **Resultados:** No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras. **Discusión y conclusiones:** Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

Caso clínico: Se recomienda una extensión máxima de 10 páginas. **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. **Discusión y conclusiones:** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

Artículo Especial: La estructura del resumen debe ser continua, narrativa. Debe ser estructurado con títulos y subtítulos acordes con el contenido. Incluir como máximo 60 referencias bibliográficas. Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas.

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

Elaboración de Tablas: Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas

separadas. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. Cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: *, **, † ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. No trazar líneas internas horizontales o verticales en las tablas. NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

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

Abreviaturas y símbolos: La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional.

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

Referencias bibliográficas: Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de los 10 primeros autores, et al ó y col, si son más de 10. Título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035.

Artículo de revista en internet: Apellidos e iniciales del nombre de los 10 primeros autores, et al ó y col, si son más de 10. Título del artículo. Título abreviado de la revista [Internet] y año. [Fecha de consulta]; volumen: páginas inicial - final. Disponible en: URL del artículo. Ej: Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr [Internet]* 2013 [accesado 14 Feb 2013];78:1-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815>.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-23.

Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc: Koeberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.

Libros de autores individuales: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217.

Capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Accesado 8 Junio 1995. Disponible en: <http://www.ingress.com/>.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo. Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para co-rrespondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

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