

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

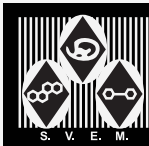
Volumen 21 número 1: enero-abril 2023 ISSN:1690-3110



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.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi. *Universidad 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. Belinda Hómez. *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

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

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 2021-2023.

PRESIDENTE:

Roald Gómez.

VICEPRESIDENTE:

Gestne Aure.

SECRETARIA:

Mercedes Santomauro.

TESORERA:

Marilyn Cordero.

1er. VOCAL:

Isabella Feo.

2do. VOCAL:

Anselmo Palacios.

3er. VOCAL:

Imperia Brajkovich.

DIRECCIÓN de la SVEM:

Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

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

Correo: svem1957@gmail.com.



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

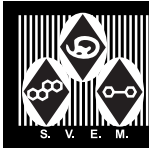
INDIZACIÓN Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

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

SUSCRIPCIÓN **Precio anual individual:** \$ 20
Precio anual institucional: \$ 15

EDICIÓN **Diagramación y montaje:** Lic. Martha L. Lleras M.
Correo electrónico: martha.lleras@gmail.com

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



Contenido

Editorial

- LAS NUEVAS TERAPIAS EN LA OBESIDAD.** 05
Alba Jeanette Salas.

Revisiones

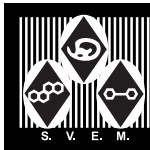
- ASPECTOS RELEVANTES DEL PIE DIABÉTICO.** 09
Geritzta M. Urdaneta Carruyo, Victoria J. Stepenka Alvarez, Melvis Arteaga de Vizcaíno, María K. Suárez Urdaneta.
- INSULINA / FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA EN LA RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER.** 20
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Originales

- CONCORDANCIA EN LA TALLA PARA LA EDAD ENTRE REFERENCIAS NCHS Y OMS EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS.** 31
Alejandro Villanueva, Mariela Paoli, Fidel Torres, Rosanna Cicchetti, Nolis Camacho- Camargo.
- PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIAS EN CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA.** 40
Marcos M. Lima-Martínez, Gabriel Cárdenas, Osiris Morales, Mariela Paoli, Briggytte González, Amilcairy Arciniegas, Javier Páez, María Carolina Muñoz.

Caso Clínico

- TIROIDITIS AGUDA POR NOCARDIOSIS DISEMINADA.** 48
Ana Cristina Haick, Julio César Moreno, María Gabriela Troncone, Ricardo Mendoza.
- TUMOR TRABECULAR HIALINIZANTE DE GLÁNDULA TIROIDES.** 54
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 60



Contents

Editorial

- THE NEW THERAPIES IN OBESITY.** 05
Alba Jeanette Salas.

Review

- RELEVANT ASPECTS OF THE DIABETIC FOOT.** 09
Geritzta M. Urdaneta Carruyo, Victoria J. Stepenka Alvarez, Melvis Arteaga de Vizcaíno, María K. Suárez Urdaneta.
- INSULIN AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR IN THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS AND CANCER.** 20
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

- CONCORDANCE IN HEIGHT FOR AGE BETWEEN NCHS AND WHO REFERENCES IN CHILDREN UNDER FIVE YEARS.** 31
Alejandro Villanueva, Mariela Paoli, Fidel Torres, Rosanna Cicchetti, Nolis Camacho- Camargo.
- PREVALENCE OF DYSLIPIDEMIAS IN CIUDAD BOLIVAR, VENEZUELA.** 40
Marcos M. Lima-Martínez, Gabriel Cárdenas, Osiris Morales, Mariela Paoli, Briggytte González, Amilcairy Arciniegas, Javier Páez, María Carolina Muñoz.

Clinical Case

- ACUTE THYROIDITIS DUE TO DISSEMINATED NOCARDIOSIS.** 48
Ana Cristina Haick, Julio César Moreno, María Gabriela Troncone, Ricardo Mendoza.
- HYALINIZING TRABECULAR TUMOR OF THE THYROID GLAND.** 54
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- INSTRUCTIONS TO AUTHORS.** 60

LAS NUEVAS TERAPIAS EN LA OBESIDAD.

Alba Jeanette Salas.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 5-8

El 04 de marzo se celebra el día mundial de la lucha contra la obesidad, dedicado a abordar esta gran epidemia mundial, uno de los mayores retos en la salud pública, ya que representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, oncológicas y mecánicas que incrementan la mortalidad, así como los costos en salud. El propósito de esta editorial es hacer énfasis sobre la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas disponibles para inducir pérdida de peso en combinación con cambios en el estilo de vida.

Es conocido que la obesidad es una enfermedad crónica, compleja, progresiva y recidivante, que requiere tratamiento a largo plazo; se caracteriza por el acúmulo excesivo de tejido adiposo generalmente asociado con cambios en la distribución de la grasa corporal y alteraciones en la función endocrino-metabólica del adipocito¹. El desarrollo de obesidad resulta de la interacción compleja entre factores genéticos, metabólicos, neuroendocrinos, conductuales y ambientales involucrados en la regulación del balance energético y el almacenamiento de grasa, que puede verse afectado por la epigenética individual y la microbiota intestinal².

El tratamiento no farmacológico de la obesidad es bien reconocido como la piedra angular, el cual consiste en el cambio del estilo de vida, que incluye modificaciones en los hábitos alimentarios y el incremento de la actividad física. Estas intervenciones pueden conducir a un descenso de un 5-10% del peso corporal al final del primer año, sin embargo, a mediano y largo plazo, el mantenimiento del peso es un reto y un desafío

debido al incremento del apetito y reducción del gasto de energía, ambos promueven la recurrencia en la ganancia de peso³. Ante el fracaso de los cambios del estilo de vida, adquiere importancia el tratamiento farmacológico.

Las guías terapéuticas recomiendan la implementación de terapia farmacológica en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o con un IMC ≥ 27 kg/m² asociado a uno o más factores de riesgo cardiovascular, como hiperlipidemia, hipertensión o diabetes^{4,5}. Actualmente, las opciones farmacológicas a elegir son muy limitadas, sin embargo, la elección se determinará en función de los riesgos y beneficios. Numerosos medicamentos para el tratamiento de la obesidad han sido retirados debido a sus efectos colaterales⁶. Las actualizaciones sobre las diversas señales periféricas y centrales del apetito, la saciedad y los diversos mecanismos implicados en la pérdida de peso y mantenimiento de la misma, han contribuido al desarrollo de fármacos más efectivos y seguros. Orlistat, aprobado en 1999 para el tratamiento de obesidad, si bien ha demostrado ser seguro y eficaz en múltiples ensayos, su efecto sobre la pérdida de peso es modesto, alrededor de 3-5%⁷. Otras terapias aprobadas para el manejo crónico del peso incluyen fentermina plus topiramato, bupropion plus naltrexona, pero la pérdida de peso con estos medicamentos es alrededor del 10%⁸.

La reducción de peso es importante para el descenso de los eventos cardiovasculares. Diversos estudios han confirmado que la pérdida de $\geq 10\%$ del peso corporal repercute directamente en una reducción del 10 al 20% del riesgo

Artículo recibido en: febrero 2023. Aceptado para publicación en: marzo 2023.
Dirigir correspondencia a: Alba Salas. Email: albapa1@hotmail.com

cardiovascular⁹. La cirugía bariátrica es la intervención más eficaz, segura y exitosa, ya que conduce a una pérdida de peso mayor del 20%, la cual se mantiene en el tiempo en la mayoría de los pacientes, con la ventaja adicional de favorecer la disminución del apetito¹⁰. Uno de los potenciales mecanismos para la reducción del apetito en la cirugía bariátrica son los cambios en las señales periféricas de la regulación del peso, a través de las alteraciones de la anatomía del intestino. Con base a los múltiples efectos de la cirugía bariátrica sobre el incremento de las hormonas intestinales después de la operación, con reducción importante del apetito y su consiguiente pérdida de peso, se planteó al eje enteroinsular como un blanco importante en el tratamiento de la obesidad¹¹. Las nuevas terapias anti obesidad buscan imitar los efectos de ésta sobre el eje enteroinsular, que reproduzcan una pérdida de peso similar ($\geq 10\%$) y con una mayor tolerabilidad y seguridad.

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se libera en las células L enterocinas del intestino distal, y ejerce diversas acciones metabólicas en múltiples órganos y tejidos a través de su receptor acoplado a la proteína G¹². Dentro de sus efectos destacan la producción de insulina dependiente de la glucosa, disminución de la secreción de glucagón, aumento de la captación de glucosa y de la síntesis de glucógeno en los tejidos periféricos mediante el aumento de la sensibilidad de la insulina. Además, retrasa el vaciado gástrico y aumenta la saciedad, lo que impide la hiperglucemia posprandial sin cambios directos en el gasto de energía. También parece tener otros efectos sobre el metabolismo, como promover la oxidación de grasas y disminuir la gluconeogénesis hepática. En el tracto gastrointestinal, ejerce posibles efectos protectores de la disminución de la producción de ácido de las células parietales y el aumento de la secreción de moco intestinal; también poseen acciones pleiotrópicas con efectos beneficiosos, renales y cardiovasculares¹³.

El primer agonista del receptor de GLP-1 (AR GLP-1) fue la exenatida, aprobada por la FDA en el 2005 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁴, sin embargo, debido a su eficacia

en la inducción de pérdida de peso y reducción del apetito, ha sido usado en dosis más altas para el tratamiento de la obesidad, sin observarse riesgo de hipoglucemia¹⁴.

La liraglutide en dosis de 3 mg subcutánea una vez al día, se convirtió en el primer AR GLP-1 aprobado para el tratamiento de adultos con obesidad en el 2014, y en el 2021 se autorizó su uso en adolescentes ≥ 12 años de edad¹⁵. La pérdida de peso oscila entre 5 y 10% del peso corporal inicial y algunos pacientes pueden alcanzar más del 15% con cambios intensivos del estilo de vida¹⁶. En el 2021, semaglutide a la dosis de 2,4 mg subcutánea una vez a la semana, fue aprobada como tratamiento de la obesidad, logrando una pérdida de peso mayor al 15% en personas con o sin diabetes, en combinación con cambios en el estilo de vida de moderada intensidad, lo cual casi duplica la efectividad con respecto a los AR GLP-1 previos, con la ventaja de tener buena tolerancia y seguridad en ensayos clínicos, lo que implica una nueva era en la farmacoterapia de la obesidad¹⁷.

Finalmente, la semaglutide oral está aprobada como tratamiento para DM2 a la dosis de 7 y 14 mg diaria, y los estudios para su aprobación en obesidad con dosis de 50 mg diaria se encuentran en curso¹⁸. Es importante destacar que la combinación de actividad física y los AR GLP-1 provoca una mayor pérdida de tejido adiposo con preservación de la masa magra, se debe promover el consumo proteico frecuente en estas terapias para evitar la pérdida de masa muscular¹⁹.

Además, actualmente existen y están en pruebas nuevas intervenciones farmacológicas que combinan GLP-1 con otras hormonas intestinales y pueden ofrecer en el futuro el potencial de cerrar aún más la brecha de eficacia entre la cirugía bariátrica y las farmacoterapias disponibles. Estos nuevos blancos combinan el GLP-1 con otras hormonas entéricas tales como péptido insulino trópico dependiente de glucosa (GIP), glucagón, amilina, y péptido YY²⁰. También, el triple agonista, como GLP-1/GIP/agonista de glucagón, está siendo explorado para tratamientos

potenciales. De estas terapias se puede nombrar el tirzepatide como el primer coagonista (GLP-1/GIP), que ya ha sido aprobado en el tratamiento de la DM2 y está en estudios para su uso en la obesidad²¹.

La obesidad es una enfermedad crónica difícil de tratar solo con cambios en el estilo de vida, y el manejo generalmente requiere de múltiples estrategias, que podrían estar condensadas en estas terapias actuales. Tanto el médico como el paciente deben comprender que la pérdida de peso sostenida requiere un tratamiento de la obesidad a largo plazo, pues de lo contrario, la ganancia de peso es común al interrumpir el tratamiento. No existe la píldora ni la inyección mágica para alcanzar un IMC ideal, con estos tratamientos, si no se acompañan de buena alimentación y actividad física frecuente como parte de la rutina diaria, se puede recaer en nueva ganancia de peso y desarrollo de morbilidades asociadas con un altísimo porcentaje de mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18:715–723. Doi: 10.1111/obr.12551.
2. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372–378. Doi:10.4158/EP161688.
3. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597–1604.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1–203. doi:10.4158/EP161365.GL
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985–3023.
6. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(3):201–223.
7. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315(22):2424–2434.
8. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):53–64.
9. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Karason K. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *Eur Heart J* 2019;40(26):2131–2138.
10. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish obese subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273(3):219–234.
11. Alexiadou K, Anyiam O, Tan T. Cracking the combination: gut hormones for the treatment of obesity and diabetes. *J Neuroendocrinol* 2019;31(5):e12664
12. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696–1705.
13. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol* 2020;5(10):1182–1190.
14. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092–1100.
15. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A Randomized Controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020;382(22):2117–2128.
16. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes* 2016;6(4):233–242.
17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002.
18. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama* 2017;318(15):1460–1470.
19. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, Svane MS, Bandholm T, Bojsen-Møller

- KN, Blond MB, Jensen JB, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384(18):1719-1730.
20. Alexiadou K, Anyiam O, Tan T. Cracking the combination: gut hormones for the treatment of obesity and diabetes. *J Neuroendocrinol* 2019;31(5):e12664.
21. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205–216.

ASPECTOS RELEVANTES DEL PIE DIABÉTICO.

Geritza M. Urdaneta Carruyo¹, Victoria J. Stepenka Alvarez², Melvis Arteaga de Vizcaíno³, María K. Suárez Urdaneta⁴.

¹Cátedra de Semiología Médica y Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ²Postgrado en Medicina Interna, Universidad del Zulia. ³Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad del Zulia. ⁴Sociedad Estudiantil para el Fomento de la Investigación Endocrino-Metabólica, Instituto Endocrino-Metabólico Dr. Félix Gómez, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 9-19

RESUMEN

El pie diabético tiene una alta prevalencia a nivel mundial, afecta más a hombres y a diabéticos tipo 2, se relaciona con mayor edad, duración de la diabetes, tabaco, hipertensión y retinopatía diabética. La fisiopatología involucra neuropatía, enfermedad arterial periférica (EAP) e infección. Existen diversas clasificaciones, su abordaje es multifactorial y la educación es el pilar fundamental del tratamiento. En esta revisión se aborda de una manera integral el pie diabético enfatizando en aspectos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, tratamiento y medidas de prevención.

Palabras clave: Pie diabético; diabetes mellitus; amputación.

RELEVANT ASPECTS OF THE DIABETIC FOOT.

ABSTRACT

The diabetic foot has a high prevalence worldwide, affects more men and type 2 diabetics, is related to older age, duration of diabetes, tobacco, hypertension and diabetic retinopathy. The pathophysiology involves neuropathy, peripheral arterial disease (PAD), and infection. There are various classifications, their approach is multifactorial and education is the fundamental pillar of treatment. In this review, the diabetic foot is approached in a comprehensive manner, emphasizing epidemiological, clinical, pathophysiological aspects and preventive measures.

Keywords: Diabetic foot; diabetes mellitus; amputation.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes ha aumentado a nivel mundial, por ende, la incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes ha mostrado un vertiginoso incremento¹. El pie diabético es una complicación crónica frecuente que incluye infección, ulceración y gangrena. Su prevalencia global es 6,3%² y es la primera causa de amputación no traumática. Se relaciona con neuropatía, enfermedad arterial periférica (EAP) e infección³ y es la causa más frecuente de pie de Charcot. El 15% de los diabéticos tendrán una úlcera⁴ y 84%

de las amputaciones son precedidas de úlcera. El propósito de esta revisión consiste en abordar los aspectos más relevantes del pie diabético desde su epidemiología, fisiopatología, clasificación, abordaje terapéutico y prevención.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) se considera como una de las epidemias del siglo XXI. La prevalencia de diabetes ha aumentado a nivel mundial y por ende la incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes ha mostrado un vertiginoso incremento.

Artículo recibido en: junio 2022. Aceptado para publicación en: noviembre 2022.
Dirigir correspondencia a: Geritza Urdaneta. Email: geritzau@hotmail.com

En el 2015 se estimó que 415 millones de personas tenían diabetes y se espera un incremento de 642 millones de personas para el 2040¹, esto representa un 55% de incremento en las próximas dos décadas. Se ha demostrado que la prevalencia a nivel mundial de úlceras de pie diabético es de 6,3%, en América del norte es de 13%, Oceanía 3%, África 7,2%, Asia 5,5% y Europa 5,1%. También se ha reportado mayor prevalencia en hombres y en la DM tipo 2. Cuando se comparó con los diabéticos sin úlceras, aquellos diabéticos con úlceras tenían mayor edad, mayor tiempo de evolución de la diabetes, eran más fumadores, presentaban hipertensión arterial y retinopatía diabética².

El síndrome de pie diabético es una complicación crónica de la diabetes en la cual se producen lesiones en los tejidos profundos asociadas con neuropatía periférica y EAP de los miembros inferiores³. Alrededor de 15% de los pacientes tendrán en su vida una úlcera⁴. La neuropatía periférica es el principal factor de riesgo al producir presión anormal en el pie y se presenta en más del 67% de los pacientes con DM⁵. La incidencia anual de las lesiones de pie diabético es de 2% y su prevalencia global se considera alta (6,3%). Se ha estimado que un gran porcentaje de las amputaciones en diabéticos son precedidas de una úlcera². Aproximadamente la mitad de las úlceras se infectarán⁶ y más del 20% de las infecciones leves a moderadas conducirán a amputación⁷.

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología del pie diabético están implicados la neuropatía periférica, el trauma, la enfermedad arterial periférica y la infección.

Neuropatía diabética.

La neuropatía diabética es un trastorno degenerativo del sistema nervioso periférico que involucra los axones sensitivos, autonómicos y posteriormente los motores. Produce muerte de los axones sensoriales terminales periféricos con preservación relativa de los cuerpos celulares. Su manifestación clínica como afectación en calcetín y guante refleja daño de los axones sensoriales

más largos, por ello, se le considera una neuropatía dependiente de la longitud⁸. La hiperglucemia ataca la célula de Schwann y produce una desmielinización con las consiguientes alteraciones del axón.

El aumento de la glucemia conduce al metabolismo de la glucosa a través de las vías del poliol y la hexosamina, lo que produce un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) e inflamación, debido a la lesión mitocondrial, que contribuye a la disfunción del sistema nervioso. El aumento de los niveles de glucosa conduce a glicación de proteínas estructurales y funcionales para producir productos finales de glicación avanzada (AGE). Los AGE producen una alteración o pérdida de la función de las proteínas e interactúan con el receptor específico de AGE (RAGE) para modificar la expresión génica y la señalización intracelular y promover la liberación de moléculas proinflamatorias y radicales libres⁹. El exceso de ácidos grasos libres catabolizados por la β -oxidación, en respuesta a la hiperlipidemia, puede dañar el sistema nervioso periférico, particularmente las células de Schwann, a través de la generación de ROS e inflamación sistémica y local por la activación de macrófagos con posterior producción de citocinas y quimiocinas¹⁰.

La neuropatía periférica produce atrofia de los músculos intrínsecos que conlleva a cambios anatómicos como formación de dedos en martillo y desarrollo de altas presiones en la superficie plantar de las cabezas de los metatarsianos. El trauma repetido al caminar, aunado a la disminución de la propiocepción predispone a daño en la piel ocasionando atrofia y dislocación de las almohadillas de grasa plantares. La disfunción de la fibra motora y la pérdida sensorial que involucra fibras de mielina tipo A provoca pérdida de la propiocepción, de la sensación de presión, de la percepción vibratoria, con alteración de la marcha. La destrucción de las fibras sensoriales tipo C conduce a incapacidad para apreciar los estímulos dolorosos. Todo lo cual conduce a ulceración e infección¹⁰. La neuropatía autonómica produce disminución de la función sudomotora, resequead de la piel y flujo sanguíneo anormal en las plantas de los pies. La resequead y la falta

de reconocimiento precoz de un trauma dérmico pueden ocasionar una solución de continuidad que al avanzar se ulcerará y se infectará. La infección si no es tratada prontamente puede avanzar hacia los tejidos subyacentes, penetrar la fascia profunda y extenderse hacia los músculos de la parte media del pie, articulaciones y a lo largo de las vainas tendinosas.

Pie de Charcot.

Fue descrito en 1868 por Jean-Martin Charcot, patólogo y neurólogo francés, en pacientes con tabes dorsalis (mielopatía por sífilis)¹¹. Su patogenia aún no está clara, existe consenso en que la causa es multifactorial, donde la polineuropatía (reducción de la sensación de dolor y propiocepción) es la condición básica subyacente de esta enfermedad. La prevalencia en la población diabética se estima entre el 0,1 y el 7,5%, pero en los pacientes diabéticos con neuropatía periférica, esta prevalencia aumenta hasta un 35%¹². El riesgo de tener un pie de Charcot no está relacionado con el tipo de diabetes mellitus (1 o 2). La incidencia de afectación bilateral se ha informado entre el 9 y el 75%¹³. Los pacientes suelen tener más de 10 años de evolución de la diabetes¹⁴.

El pie de Charcot presenta cuatro estadios diferentes de la enfermedad: inflamación, fragmentación, coalescencia y consolidación. La fase activa se caracteriza por un pie caliente, enro-

jecido e hinchado, a menudo sin dolor, debido a la polineuropatía¹¹. En la fase activa, el hueso se vuelve frágil debido a la osteopenia que conduce a fracturas, destrucción de articulaciones (articulación de Lisfranc) y colapso del arco longitudinal del pie¹³. Durante la fase menos activa o inactiva, el pie no se enrojece, pero puede persistir edema de tejidos blandos y médula ósea. Los osteofitos prominentes y los cuerpos laxos palpables, son la consecuencia de una destrucción sustancial de articulaciones y huesos seguida de proliferaciones óseas. La apariencia típica en la etapa final de un pie de Charcot es la denominada deformidad en mecedora (Figura 1)¹⁴.

La clasificación de Eichenholtz (modificada), que se basa en hallazgos clínicos y radiográficos, se utiliza con frecuencia para la evaluación clínica de un pie de Charcot sospechoso (estadios 0, I, II, III, IV). La etapa 0 es la etapa ideal para el diagnóstico temprano de un pie de Charcot, pero también la más difícil para el médico, ya que los pacientes presentan un pie enrojecido, hinchado y caliente, pero sin cambios visibles en las radiografías. Los diagnósticos diferenciales en esta etapa temprana incluyen trombosis venosa profunda, gota, osteoartritis e infección (celulitis/osteomielitis)¹⁴⁻¹⁶.

Enfermedad arterial periférica (EAP).

En la diabetes existe una aterosclerosis acelerada y todos los grandes vasos están afectados por

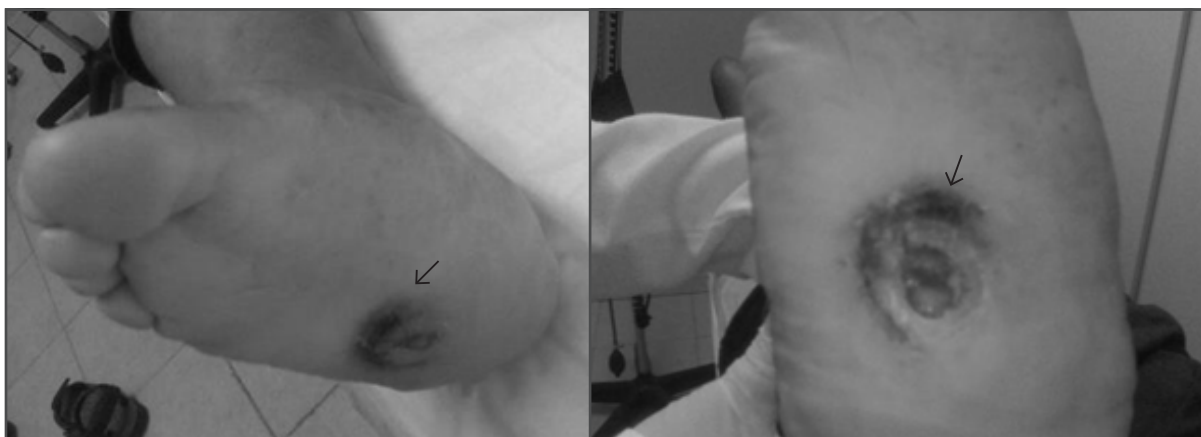


Fig. 1. Pie de Charcot. Obsérvese la úlcera plantar neuropática. Fuente de información: Consulta de pie diabético, Clínica La sagrada Familia, Maracaibo-Venezuela.

esta condición. También existe alteración de la microvasculatura arterial, lo cual aunado a la neuropatía produce una condición neuroisquémica responsable del inicio fisiopatológico del pie diabético, que puede derivar en infección subsecuente. Esta alteración arterial deteriora la entrega de oxígeno a los tejidos. Tanto la enfermedad macrovascular como la microvascular deterioran la perfusión del pie. La neuropatía autonómica produce una simpatectomía que ocasiona una sudoración deficiente y un flujo sanguíneo alterado con apertura de shunts arteriovenosos y deterioro en la función del esfínter pre-capilar, esto conlleva a disminución de la nutrición tisular, piel seca y caliente y aumento del riesgo de rotura cutánea³.

La distribución anatómica de la EAP es diferente en el diabético y en el no diabético. En los diabéticos suele afectarse el árbol vascular que se encuentra por debajo de la rodilla (enfermedad infrapoplítea), afectándose las arterias tibiales, peroneas y las arterias del arco plantar. Suele ser simétrica, multisegmentaria y los vasos capilares pueden estar estenosados.

La EAP se define como una enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades inferiores y varía en gravedad. Si bien muchas personas son asintomáticas, la claudicación intermitente es el síntoma de presentación típico. Se caracteriza por ardor, dolor, calambres, fatiga o entumecimiento en las pantorrillas, muslos o glúteos con la deambulación o el ejercicio y se alivia rápida y completamente con el descanso. La claudicación intermitente puede enmascarse debido a la neuropatía. La manifestación más grave de la EAP se denomina isquemia crónica que amenaza la extremidad y se caracteriza por dolor en reposo, ulceración isquémica o gangrena seca^{17,18}. El dolor isquémico en reposo se debe a la isquemia crónica del nervio sensorial y se presenta como un dolor difuso o ardor en el antepié. Este dolor empeora con la elevación de la extremidad y mejora algo con la posición en declive de la misma¹⁹.

Los factores de riesgo para la EAP incluyen la edad, el tabaquismo, la dislipidemia y el mal control

metabólico de la diabetes. El hábito tabáquico duplica el riesgo de esta entidad, aunque algunos estudios reportaron que fumar aumenta el riesgo casi cuatro veces²⁰. La dislipidemia casi duplica el riesgo de EAP. La diabetes se ha asociado con un aumento de dos a cuatro veces su prevalencia. El tabaquismo, la diabetes y la dislipidemia se han asociado con la progresión de la EAP y el empeoramiento de la perfusión arterial¹⁹.

El pronóstico negativo de las lesiones isquémicas se relaciona con la distribución anatómica, infección, neuropatía y comorbilidades como la enfermedad coronaria y cerebral. Aproximadamente 27% de los diabéticos con EAP experimentan un curso progresivo en los siguientes 5 años, 4% presenta una amputación mayor y 20% manifiesta un evento cardiovascular. En la isquemia crítica (definida por una presión en el tobillo menor de 70 mm Hg o una presión en el hallux menor de 50 mm Hg), 30% de los sujetos requerirá una amputación mayor y 20% muere por enfermedad cardiovascular dentro de un año^{19,20}. Existe un 50% de riesgo de coexistir enfermedad cardíaca isquémica con EAP, pudiéndose presentar simultáneamente cardiopatía isquémica silente o no silente. De allí la importancia de evaluar la función cardíaca en caso de EAP^{3,21,22}.

Infección.

Aproximadamente 148 millones de personas desarrollarán una úlcera de pie diabético en su vida y más del 50% de esas personas desarrollarán infección²³. Se define como infección de pie diabético a todo proceso infeccioso en una persona diabética que se ubica en la región inframaleolar^{23,24}. Los factores de riesgo para la infección son: presencia de úlcera o herida abierta, úlcera crónica de más de 30 días de evolución, amputación previa, EAP, neuropatía periférica, daño renal o trasplante y caminar descalzo²⁵. Las infecciones de pie diabético descritas son: paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, infección necrotizante de tejido blando, artritis séptica, tendinitis y osteomielitis^{24,26}.

La patogenia de la infección es multifactorial. Las bacterias y menos frecuentemente los hongos se

propagan por contigüidad. La úlcera neuropática aparece debido a la pérdida de la sensibilidad por la neuropatía sensitivo-motora, que a su vez es debida a un inadecuado control glucémico. La neuropatía autonómica produce resequeadad fomentando la presencia de fisuras en la piel que son la puerta de entrada para los microorganismos. La EAP disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos y restringe la llegada de los leucocitos al sitio lesionado haciéndolo vulnerable a la infección. Además, las alteraciones del sistema inmunológico colaboran en el desarrollo de la infección. La hiperglucemia es el principal responsable del deterioro inmunológico caracterizado por alteración de las funciones de quimiotaxis, fagocitosis y microbicidas de los leucocitos²⁷.

El perfil bacteriológico depende de la localización geográfica. Diversos estudios han identificado al *Staphylococcus aureus* como el principal microorganismo patógeno en tejidos blandos e infecciones óseas en zonas templadas. En zonas tropicales, India y Asia, se ha reportado predominio de aerobios Gram negativos como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas spp.* o infecciones mixtas. En personas inmunocomprometidas, como el sujeto diabético, las bacterias no virulentas como el *Staphylococcus coagulasa negativo* y *corinebacterias* pueden ocasionar infección. La multirresistencia bacteriana es un problema creciente y preocupante²⁸. Las úlceras o lesiones agudas generalmente son monomicrobianas y las úlceras crónicas tienden a ser polimicrobianas. La osteomielitis (OM) se ha asociado con alto riesgo de amputación en úlceras que no cicatrizan²⁹. La infección de las partes blandas se esparce profundamente, primero a la corteza y luego a la médula ósea. Se deberá sospechar de OM en una herida crónica que no cicatriza. Es más frecuente en ante-pie (90%), seguida del medio-pie (5%) y retro-pie (5%). La infección suele ser polimicrobiana. Entre los microorganismos Gram positivos se encuentran *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococos* y *Enterobacterias*. Los microorganismos Gram negativos detectados incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* y *Pseudomona aeruginosa*.

La tasa de infección por anaerobios es baja. Se ha observado resistencia a múltiples drogas, como en el caso de *Staphylococcus aureus* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)³⁰. El diagnóstico clínico es difícil en la etapa temprana, posteriormente se presenta secreción purulenta o sanguinolenta con fragmentos de hueso. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia ósea reflejando erosión, fibrosis, necrosis, edema de médula y células inflamatorias. Las guías sugieren que el diagnóstico de OM se debe realizar a través de la combinación de diferentes pruebas diagnósticas como la prueba sonda-hueso, marcadores inflamatorios, rayos X, resonancia magnética y test con radionúclidos³⁰.

CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones para pie diabético. Un reciente estudio validó 19 clasificaciones. Mencionaremos algunas de ellas.

Clasificación de Meggitt-Wagner: se ha utilizado desde hace mucho tiempo aunque su uso ha disminuido en los últimos años. Descrito en 1976, presenta seis grados y se basa en la profundidad de la herida y en la viabilidad del tejido³¹. No considera la falta de sensibilidad y las úlceras isquémicas no pueden diferenciarse apropiadamente. Posee un nivel moderado de confiabilidad^{32,33}.

La clasificación PEDIS: considera cinco componentes: perfusión, extensión, profundidad, infección y sensación; fue diseñada por el IWGDF en 2003 y actualizado en 2007. Es compleja y fue diseñada para la investigación prospectiva³⁴.

La clasificación SAD: (área/ profundidad, sepsis, arteriopatía y denervación), fue creada en 1999. Cada componente se califica en una escala de cuatro puntos según la gravedad³⁵.

La clasificación de San Elian: derivó de la clasificación PEDIS, al incluir cinco variables: ubicación de la úlcera del pie (dedos, metatarso o tarso), región del pie (dorsal, plantar, medial, lateral), número de "zonas" afectadas, fase de cu-

ración (epitelización, granulación, inflamatoria) y edema. La isquemia se diagnosticó mediante la palpación del pulso del pie, el índice de presión arterial sistólica tobillo-braquial o el índice tobillo-brazo (ITB). La neuropatía se identificó utilizando el monofilamento de 10 g o un diapasón de 128 Hz³⁶.

La clasificación de la Universidad de Texas: fue desarrollada en la Universidad de Texas en 1996³⁷. Clasifica la lesión en cuatro grados (0, 1, 2 y 3) según su profundidad, la cual a su vez se clasifica de acuerdo a la presencia o no de infección y de isquemia. La infección se define como purulencia franca y/o dos o más de los siguientes signos locales: calor, eritema, linfangitis, linfadenopatía, edema, dolor y pérdida de función. La isquemia se diagnostica mediante una combinación de signos clínicos y síntomas (claudicación, dolor en reposo, ausencia de pulsos, tegumento atrófico, ausencia de vello en los pies, rubor dependiente o palidez en la elevación) más uno o más criterios no invasivos (mediciones de oxígeno transcutáneo <40 mm Hg, índice tobillo/brazo ITB <0,90 o presión sistólica del dedo del pie <45 mm Hg). Esta clasificación no incluye la pérdida de la sensación protectora y el tamaño o área³⁷ (Tabla I).

La clasificación IDSA/IWGDF: mide infección y la clasifica en: sin infección, infección leve, moderada y grave. Su descripción es complicada³⁸. Otras clasificaciones disponibles son: CHS, DEPA, DIAFORA, DUSS, Eurodiale, Libsky 2011, Margolis y col, Pickwell, SIGN, SINBAD, Tardivo, Van Acker/Peter, WIFI³¹.

Nuestro equipo de trabajo utiliza la clasificación de Texas complementada con la evaluación neuro-

lógica. De este modo, la úlcera puede clasificarse a su vez en neuropática, isquémica o neuroisquémica, las cuales pueden acompañarse o no de infección.

ABORDAJE DEL PIE DIABÉTICO

La elaboración de una historia clínica completa es primordial, ésta deberá incluir una anamnesis exhaustiva y evaluación minuciosa de la anatomía del pie. Se deberá interrogar sobre trauma externo, comorbilidades, claudicación intermitente, neuropatía, amputación previa, uso previo de antibióticos. La inspección abarcará la búsqueda de alguna lesión o trauma, eritema, edema, induración, fisura, callos, y deformidades en el pie que incluyen los dedos en garra o en martillo. Se deberán palpar los pulsos arteriales tibial anterior y pedio y realizar el índice tobillo/brazo para diagnosticar EAP, y de existir alguna alteración, se recomienda la realización de un ecodoppler arterial. Si existe alguna úlcera deberá examinarse profundamente y verificar a la palpación la existencia o no de crepitación. La prueba de la sonda a hueso utilizando la sonda acanalada es altamente predictiva de osteomielitis. Se deberá pensar en osteomielitis si la úlcera es crónica o recidivante y presenta eritema y edema. En el caso de que la osteomielitis se presente en la falange de un dedo éste tomará el aspecto de una salchicha.

El examen neurológico incluye la prueba del sentido vibratorio (palestesia) con el diapasón de 128 Hz, la sensación al tacto ligero con el monofilamento Semmes-Weinstein, dolor y temperatura con el diapasón colocado en agua tibia o con hielo aplicado al dorso del pie y la evaluación de los reflejos tendinosos profundos (aquileano y rotuliano)³⁹. Los exámenes de laboratorio deben

Tabla I. Clasificación de la Universidad de Texas.

Estadio	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
A	Lesión pre o post úlcera completamente epitelizada.	Herida superficial que no involucra tendón, cápsula o hueso.	Herida penetrante a tendón o cápsula.	Herida penetrante a hueso o articulación.
B	Infectada.	Infectada.	Infectada.	Infectada.
C	Isquémica.	Isquémica.	Isquémica.	Isquémica.
D	Infectada e isquémica.	Infectada e isquémica.	Infectada e isquémica.	Infectada e isquémica.

Fuente de Información: Monteiro-Soares y col³².

incluir: hemograma completo con diferencial, hemoglobina A1c, glucemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, urea, creatinina, análisis de orina y electrolitos séricos.

El ITB se considerará normal de 0,9 a 1,3; si es < 0,9 se diagnosticará EAP. Se realiza midiendo la presión sistólica del tobillo sobre la presión sistólica del brazo. Un ITB > 1,3 reflejará calcificación arterial y puede dar falsos positivos¹¹. La presión sistólica del primer dedo del pie expresada como el índice dedo/brazo también es útil; la presión normal del dedo es de 30 mm Hg menor que la presión sistólica del tobillo. Un valor > 0,75 se considera normal y si es < 0,7 es anormal. Cuando es < de 0,25 es indicativo de isquemia crítica¹¹. La presión transcutánea de oxígeno normal es ≥ 25 mm Hg. Cuando el ITB es < 0,4, la presión del dedo gordo es < 30 mm Hg y la presión transcutánea de oxígeno es < de 25 mm Hg es indicación de revascularización urgente.

Las radiografías simples del pie en posición anteroposterior y lateral ayudan al diagnóstico de osteomielitis, fracturas, fisuras, calcificación arterial, cuerpos extraños, edema o presencia de gas producido por bacterias. La erosión ósea cortical o elevación perióstica es indicativa de infección crónica de más de 14 días⁴¹. Las gammagrafías óseas trifásicas son muy sensibles para la osteomielitis, pero pueden generar confusión en presencia de enfermedad arterial oclusiva grave y después de una amputación. La resonancia magnética posee una especificidad de > 80% para determinar infección de partes blandas, absceso y osteomielitis. La angiografía puede evidenciar la permeabilidad u obstrucción arterial especialmente en las arterias femoro-poplíteas que son las más afectadas en la diabetes. La ecografía dúplex evalúa la permeabilidad, extensión y gravedad de la EAP¹¹.

Manejo de las úlceras diabéticas. Es primordial el alivio de la presión, desbridamiento, control de la infección y revascularización⁴⁰.

Disminución de la presión en el sitio de la úlcera. Es de vital importancia para su curación

y para evitar las recidivas. El mejor método es el yeso de contacto total, el cual posee un relleno y se ajusta al pie impidiendo la movilización del tobillo dentro del yeso⁴¹. Otros métodos incluyen: zapatos ortopédicos personalizados, plantillas anatómicas de acuerdo a cada caso y aparatos ortopédicos⁴².

Desbridamiento. Implica el retiro de tejidos desvitalizados, infectados o necróticos, para activar el crecimiento del tejido viable y propiciar la producción de tejido de granulación. El desbridamiento quirúrgico es el más aceptado⁴³. Se realiza con un bisturí y es un método rápido. El desbridamiento enzimático utiliza agentes químicos como colagenasa y estreptoquinasa. Se dirige selectivamente al tejido necrótico sin dañar el tejido sano y está indicado para la isquemia. El desbridamiento autolítico es indoloro y altamente selectivo, utiliza los procesos enzimáticos del cuerpo y mecanismos de defensa para desbridar selectivamente el esfacelo y tejido necrótico. Está indicado cuando el tejido muerto no es extenso y sin infección, es un proceso lento⁴⁰. El desbridamiento biológico utiliza gusanos estériles para digerir restos superficiales y tejidos necróticos⁴⁴. Es eficaz para eliminar patógenos resistentes a medicamentos de la superficie de la herida, como *Staphylococcus aureus*⁴⁵

Manejo de la infección. En úlceras crónicas, uso previo de antibióticos e infección recurrente se pensará en infección por *S. aureus* metilicilino-resistente y se iniciará tratamiento empírico. En caso de eritema, aumento de volumen o necrosis superficial de los tejidos blandos y en infección profunda se deberá realizar la toma de muestra de la profundidad de la úlcera para cultivo y antibiograma. Las infecciones leves y moderadas se tratarán con agentes contra cocos Gram positivos. En infección severa se deberá tratar con antibióticos de amplio espectro. Una vez obtenido el antibiograma se aplicará el tratamiento específico con un antimicrobiano de espectro más reducido. Las infecciones leves se tratarán de 1 a 2 semanas y las severas de dos a tres semanas. Si hay osteomielitis el tratamiento será más prolongado (> 4 semanas) con antimicrobianos de

amplio espectro como piperacilina tazobactam⁴³. Un problema creciente es la multirresistencia, entre ellos el *S. aureus metilino*-resistente para el cual se utilizará vancomicina, linezolid, daptomicina, tigecilina, telavancina y teicoplanina. La bacteriología de la infección dependerá de la localización geográfica⁴⁶. En nuestros pacientes ha habido una alta proporción de bacterias multirresistentes, especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, dentro de los Gram negativos. Entre las bacterias Gram positivas predomina el *Staphylococcus aureus* metilinoresistente.

Revascularización. Depende de varios factores, incluido el estadio de la herida, presencia de infección y factores como edad avanzada y comorbilidades. Se realiza utilizando el sistema endovascular o bypass abierto. Se sugiere que el bypass puede ser más efectiva y tiene menos complicaciones que el abordaje endovascular⁴⁷. A pesar de que la revascularización previene en muchos casos la amputación, en casos de EAP grave las tasas de amputación son más elevadas⁴⁸. El tratamiento médico de EAP incluye corrección de factores de riesgo, antiplaquetarios, estatinas, evolucumab, cilostazol, pentoxifilina e iloprost^{49,50}.

Apósitos. Ofrecen protección externa, barrera contra contaminantes y promueven la absorción del exudado alrededor de la úlcera. Existen diversos tipos de apósitos disponibles y métodos cada vez más avanzados para promover la cicatrización de heridas, entre ellos: alginatos, espumas, hidrocoloides, hidrogeles, preparados de yodo e impregnados en plata y en miel⁵¹. A pesar de los avances adicionales en el apósito para heridas, existe evidencia limitada que sugiere que los apósitos húmedos son más efectivos que los apósitos secos o viceversa⁵². Los apósitos impregnados con plata no han demostrado ser más efectivos para tratar las úlceras del pie diabético en ensayos controlados aleatorizados que los apósitos para tratar cualquier otra herida⁵³. En nuestra práctica clínica, los apósitos han demostrado ser útiles cuando previamente se ha desbridado mecánicamente el tejido desvitalizado o necrótico, se ha establecido un adecuado

manejo de la infección y se ha tratado la EAP. En úlceras neuropáticas por presión, los apósitos en combinación con la descarga del área también han conducido a resultados favorables. En úlceras muy húmedas, la utilización de apósitos de alginato de calcio ha mostrado ser efectivo. En úlceras secas o para desbridar de manera suave se recomiendan los apósitos hidrocoloides.

Otras terapias incluyen: terapia con presión negativa, oxígeno hiperbárico, sustitutos de la piel, factores de crecimiento tópicos, plasma rico en plaquetas, células madres, estimulación eléctrica, terapia de ondas de choque extracorpóreas, dispositivos de retroalimentación de presión y temperatura.

PREVENCIÓN

La educación ha demostrado ser un importante elemento para retardar la aparición o la recurrencia de las úlceras diabéticas en los pies. También ha implicado un impacto positivo en los cuidados del pie diabético. Es recomendable contar con la asistencia de un servicio de podiatría en la comunidad, el cual ha demostrado reducción en los ingresos hospitalarios y en el número de amputaciones⁵⁴. Recientemente en las directrices prácticas para la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie diabético (IWGDF) se estableció lo concerniente a la prevención haciendo énfasis en identificar el pie de riesgo, inspeccionar y examinar regularmente el pie, educar al paciente, la familia y a los profesionales de la salud, el uso del calzado apropiado y tratar los factores de riesgo para ulceración⁵⁵. El riesgo de úlceras o amputaciones se incrementa en las siguientes situaciones: mal control metabólico, neuropatía periférica, hábito tabáquico, deformidades, callos, EAP, úlcera previa, amputación, deterioro visual y enfermedad renal crónica que amerita diálisis.

La Asociación Americana de diabetes recomienda el monitoreo anual para evaluar los factores de riesgo para úlceras y amputación. A los pacientes con neuropatía, ulceración previa o amputación previa se les deberá inspeccionar los pies en cada visita. La inspección abarcará la piel y la evalua-

ción neurológica, vascular y deformidades. Si existe claudicación o alteración en los pulsos se deberá realizar evaluación vascular⁵⁶.

CONCLUSIÓN

El pie diabético es una complicación crónica de la diabetes que puede resultar devastadora y concluir en la amputación de la extremidad. Su fisiopatología abarca la neuropatía diabética, la enfermedad arterial periférica, el trauma y la infección. Desde el punto de vista clínico puede presentarse como un pie de alto riesgo o como una úlcera que presenta según su gravedad diversos estadios. El tratamiento depende de cada caso en particular y es fundamental el control glucémico. La infección y la isquemia empeoran el pronóstico. Esta patología amerita de educación diabetológica a los pacientes, al personal de salud y a la comunidad, para prevenir su aparición. De igual modo, debe ser tratada por un equipo multidisciplinario que incluya médico internista o endocrinólogo, cirujano vascular, traumatólogo, podiatra, fisiatra y educador en diabetes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de relaciones o actividades con asociaciones financieras ni entidades comerciales en la investigación realizada.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no contar con fuentes institucionales de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic Foot syndrome in the Twenty-First Century. *Clin Podiatr Med Surg* 2019;36:355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002.
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†. *Ann Med* 2017;49:106-116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932.
- Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G, Raffaella V, Forlini W, Volpe A. Diabetic foot management: Multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *J Cardiovasc Surg* 2018;59:670-684. doi: 10.23736/S0021-9509.18.10606-9.
- Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176(2 A):5S-10S. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00181-0.
- Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, Elofsson S, Von Wendt G, Hamsten A, Brismar K. The prevalence of peripheral neuropathy in a population-based study of patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Diabetes Complications* [Internet]2011;25:97-106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2010.04.001>.
- Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382-387. doi: 10.2337/diacare.22.3.382.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-521. doi: 10.2337/diacare.13.5.513.
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;13;5:41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
- Feldman EL, Nave K, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017;93:1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
- Esser N, L'Homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, Moutschen M, Piette J, Legrand-Poels S, Paquot N. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013;56:2487-2497.
- Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg* 2018;31:43-48.
- López-Gavito E, Parra-Téllez P, Vázquez-Escamilla J. La neuroartropatía de Charcot en el pie diabético. *Acta Ortopédica Mex* [Internet]. 2016;30:33. Available from: www.medigraphic.org.mxhttp://www.medigraphic.com/actaortopedica.
- Schoots I, Slim F, Busch-Westbroek T, Maas M. Neuro-osteoarthropathy of the foot-radiologist: friend or foe? *Semin Musculoskelet Radiol* 2010;14:365-376. doi: 10.1055/s-0030-1254525.
- Ergen FB, Sanverdi SE, Oznur A. Charcot foot in diabetes and an update on imaging. *Diabet Foot Ankle* 2013;4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21884.
- Roskopf AB, Loupatatzis C, Pfirmann CWA, Böni T, Berli MC. The Charcot foot: a pictorial review. *Insights Imaging* 2019;10:1-13. doi: 10.1186/s13244-019-0768-9.
- Holmes C, Schmidt B, Munson M, Wrobel JS. Charcot stage 0: A review and considerations for making the correct diagnosis early. *Clin Diabetes Endocrinol* 2015;1:1-12. doi: 10.1186/s40842-015-0018-0.
- Beckman J, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581. doi: 10.1001/jama.287.19.2570.
- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills J, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S1-S109.e33.
- Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and risk of amputation in patients with

- diabetes mellitus and peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1808-1817. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314595.
20. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JAM, McDermott MM, Liu K, Folsom AR, Bertoni AG, Sharrett AR, Homma S, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1190-1197. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.049.
 21. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, Da Ros R, De Feo ME, Ferraresi R, Florio F, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:355-369. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.007.
 22. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: Potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-560. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00228-5.
 23. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439.
 24. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil J, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910. doi: 10.1086/424846.
 25. Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A clinical review of diabetic foot infections. *Clin Podiatr Med Surg* 2019;36:381-395. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.004.
 26. Nikoloudi M, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Kosta OA, Tentolouris N. Diabetic foot infections: update on management. *Curr Infect Dis Rep* 2018;20:40. doi: 10.1007/s11908-018-0645-6.
 27. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):212S-238S. doi: 10.1097/01.prs.0000222737.09322.77.
 28. Domingueti CP, Dusse LMSA, Carvalho MDG, De Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications* 2016;30:738-745. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
 29. Ertugrul B, Uçkay I, Schöni M, Peter-Riesch B, Lipsky BA. Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:293-305. doi: 10.1080/14787210.2020.1730177.
 30. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, Lipsky BA. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis* 2013;45:497-503. doi: 10.3109/00365548.2013.765589.
 31. Masala S, Fiori R, Marinetti A, Uccioli L, Giurato L, Simonetti G. Imaging the ankle and foot and using magnetic resonance imaging. *Int J Low Extrem Wounds* 2003;2:217-232. doi: 10.1177/1534734603260862.
 32. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, Game F. Diabetic foot ulcer classifications: a critical review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(S1):1-16. doi: 10.1002/dmrr.3272.
 33. Wagner FA. Classification and treatment program for diabetic neuropathic, and dysvascular foot problems. *Instr Course Lect* 1979;28:143-165. <https://doi.org/10.1177/107110078100200202>.
 34. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Die E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot Ankle Surg* 2018;24:60-64. doi: 10.1016/j.fas.2016.10.009.
 35. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: A progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(Suppl 1):90-95. doi: 10.1002/dmrr.464.
 36. Macfarlane R, Jeffcoate W. Classification of diabetic foot ulcers: The S(AD) SAD System. *The Diabetic Foot* [Internet]. 1999;2:123-131. Available from: <http://www.diabetesonthenet.com/journal-content/view/classification-of-diabetic-foot-ulcers-the-sad-sad-system>.
 37. Martínez-De Jesús FR. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2010;9:74-83. doi: 10.1177/1534734610371594.
 38. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:528-531. doi: 10.1016/s1067-2516(96)80125-6.
 39. Lipsky BA, Weigelt J, Sun X, Johannes R, Derby K, Tabaket Y. Developing and validating a risk score for lowerextremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. *Diabetes Care* 2011;34:1695-1700. doi: 10.2337/dc11-0331.
 40. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:833-841. doi: 10.2147/vhrm.s6759.
 41. Aldana PC, Khachemoune A. Diabetic foot ulcers: appraising standard of care and reviewing new trends in management. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:255-264. doi: 10.1007/s40257-019-00495-x.
 42. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, Mills JL, Steinberg JS, et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Diabetes* 2018. <https://doi.org/10.2337/DB20182-1>.
 43. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, Margolis D, Peters EJ, Attinger C. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen* 2016;24:112-126. doi: 10.1111/wrr.12391.
 44. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, Gunner Deery H, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-173. doi: 10.1093/cid/cis346.
 45. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther* 2012;3:4. doi: 10.1007/s13300-012-0004-9. Epub 2012 Apr 20.

46. Margolin L, Gialanella P. Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *Int Wound J* 2010. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2010.00234.x>.
47. Viswanathan V, Pendsey S, Radhakrishnan C, Rege TD, Ahdal J, Jain R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infection in India: a growing menace. *Int J Low Extrem Wounds* 2019;18:236-246. doi: 10.1177/1534734619853668.
48. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, Araki M, Sakai T, Sakamoto Y, Mori S, Tsumi M, Honda Y, Tokuda T, et al. Characteristics and clinical outcomes of repeat endovascular therapy after infrapopliteal balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:505-514. doi: 10.1002/ccd.27238.
49. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tentolouris N, Papanas N. Advancing pharmacotherapy for diabetic foot ulcers. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:1153-1160. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1598378>.
50. Causey MW, Ahmed A, Wu B, Gasper WJ, Reyzelman A, Vartanian SM, Hiramoto JS, Conte MS. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg* 2016;63:1563e2-1573e2.
51. Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG. Apósitos para heridas en la enfermedad del pie diabético. *Clin Infect Dis* 2004;39:S100-S103.
52. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Apósitos hidrocoloides para curar las úlceras del pie diabético. *Cochrane Database Syst Rev Issue* 2012;2:CD009099-CD009099.
53. Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J, Silver Dressing Study Group. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber® dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2007;24:280-288. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02079.x.
54. Gibson TB, Driver VR, Wrobel JS, Christina JR, Bagalman E, Defrancis R, Garoufalis MG, Carls GS, Gatwood J. Podiatrist care and outcomes for patients with diabetes and foot ulcer. *Int Wound J* 2014;11:641-648. doi: 10.1111/iwj.12021.
55. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(S1):1-10. doi: 10.1002/dmrr.3266.
56. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:(Supplement_1):S151-S167. <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>.

INSULINA / FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA EN LA RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 20-30

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) y el cáncer son enfermedades comunes y complejas. Estudios epidemiológicos han establecido una estrecha relación entre estas enfermedades, pero han sido incapaces de establecer una relación causal. Los mecanismos moleculares de la relación aún no están claros en gran medida y la heterogeneidad de ambas condiciones complica la interpretación de los resultados. La regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas fisiológicas de glucosa es realizada principalmente por la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina. El sistema de señalización celular tiene un papel fundamental en la fisiología normal, regulando varios procesos celulares asociados con la oncogénesis. Las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de la insulina, de los factores de crecimiento similares a la insulina y de sus receptores y proteínas de unión, observadas en la diabetes mellitus, tienen un papel importante en el desarrollo del cáncer. Los cambios producidos por la hiperglucemia y la hiperinsulinemia pueden intensificar la proliferación e inhibir la apoptosis celular, así como inducir alteraciones en los procesos celulares, como inhibición de la síntesis de diferentes proteínas reguladoras, que llevan a la aparición de neoplasias malignas. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia del papel de la insulina y de los factores de crecimiento similares a la insulina en la interrelación entre DM y cáncer.

Palabras clave: Insulina; factor de crecimiento similar a la insulina; diabetes mellitus; cáncer.

INSULIN AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR IN THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS AND CANCER.

ABSTRACT

Diabetes mellitus and cancer are common and complex diseases. Epidemiological studies have established a close relationship between these diseases, but have been unable to establish a causal relationship. The molecular mechanisms of the relationship are still largely unclear, and the heterogeneity of the two conditions complicates the interpretation of the results. Regulation of carbohydrate metabolism and maintenance of physiological blood glucose concentrations is performed primarily by insulin and insulin-like growth factors. The cell signaling system plays a fundamental role in normal physiology, regulating several cellular processes associated with oncogenesis. Quantitative and/or qualitative alterations in insulin, insulin-like growth factors and their receptors and binding proteins, observed in diabetes mellitus, play an important role in cancer development. The changes produced

Artículo recibido en: mayo 2022. Aceptado para publicación en: diciembre 2022.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

by hyperglycemia and hyperinsulinemia can intensify proliferation and inhibit cell apoptosis, as well as induce alterations in cellular processes, such as inhibition of the synthesis of different regulatory proteins, leading to the appearance of malignant neoplasms. The objective of this review is to evaluate the evidence for the role of insulin and insulin-like growth factors in the relationship between diabetes mellitus and cancer.

Keywords: Diabetes mellitus; insulin; insulin-like growth factor; cancer.

INTRODUCCIÓN

Tanto el cáncer como la diabetes mellitus (DM) están entre las patologías más comunes y su incidencia aumenta anualmente. Más de 460 millones de personas entre 20 y 79 años DM y cerca de 250 millones desconocen que padecen esta enfermedad, por lo que no reciben tratamiento adecuado y tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones secundarias de la enfermedad. Por otra parte, alrededor de 370 millones de personas presentan intolerancia glucosada¹.

Junto con el aumento de la frecuencia de DM, existe una tendencia ascendente, constante y similar en las patologías oncológicas. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2018 se registraron 18 millones de casos de cáncer en todo el mundo, y para 2040 los expertos pronostican un aumento de la incidencia que superará los 29 millones de casos por año². Las enfermedades oncológicas, junto con las cardiovasculares, continúan siendo las patologías con mayor tasa de mortalidad³.

El aumento de la supervivencia global de los pacientes con patologías oncológicas, junto al aumento de la eficacia terapéutica en las últimas dos décadas, ha provocado el aumento de la cantidad de pacientes que viven con dos o más enfermedades crónicas, y la DM es una de las más comunes e importantes. En este sentido, existe creciente interés por el estado de multimorbilidad, ya que puede asociarse a resultantes clínicos peores, mayor mortalidad, aumento de los costos de atención médica y la mayoría de los pacientes con múltiples morbilidades están en edad laboral⁴. Según los datos sobre prevalencia de DM y neoplasias malignas obtenidos por un meta-análisis, la DM podría asociarse con aproximadamente 280.000 casos de cáncer en todo el mundo⁵. En sujetos diabéticos, la incidencia

de cáncer es generalmente 15% a 30% superior comparado con personas sin DM⁶.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia del papel de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina en la interrelación entre DM y cáncer.

RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER.

Las concentraciones sanguíneas elevadas de glucosa tienen efectos estimulantes sobre la proliferación tumoral⁷. Existe fuerte correlación entre la DM y la carcinogénesis. Sin embargo, dado que la proporción entre DM tipo 2 y tipo 1 es aproximadamente de 10:1 y que las neoplasias malignas aparecen más frecuentemente en personas mayores (entre las cuales la DM tipo 1 es menos común), es posible suponer que la mayoría de los tumores neoplásicos aparecen en diabéticos tipo 2, y la asociación entre esta y el cáncer es más fuerte comparado con la DM tipo 1^{2,5}.

La evidencia epidemiológica indica que los diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas, endometrio, colon, recto, mama y vejiga)⁸. Varios estudios han reportado que el riesgo de cáncer de páncreas aumenta en los diabéticos tipo 2 hasta en 80%^{9,10}. Además, los pacientes con DM tipo 2 en los primeros 4 y 5 años tienen un riesgo 50% mayor de desarrollar neoplasias malignas de páncreas comparado con personas con DM de mayor duración⁹. Un estudio reveló mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con DM tipo 2, lo que respaldaría la hipótesis que la DM es un factor de riesgo independiente para este tipo de cáncer¹¹. Otros estudios han demostrado asociación entre el diagnóstico de DM y cáncer de ovario, colorrectal, hepático y renal¹²⁻¹⁴. También existe evidencia de

la relación entre DM y desarrollo / pronóstico de tumores de cabeza y cuello¹⁵. Además, la diabetes está asociada con mayor riesgo de muerte por varios tipos de cáncer, especialmente el de origen hepático⁶. Otra investigación encontró que el aumento en las concentraciones sanguíneas de glucosa tenía una asociación lineal con la mortalidad por tumores malignos de todas las localizaciones¹⁶. Los datos indican que algunos medicamentos para tratar la hiperglucemia están asociados con mayor o menor riesgo de desarrollar tumores malignos, especialmente en poblaciones con riesgo de cáncer^{10,17}.

No obstante, existen estudios que no confirman la asociación entre DM y mayor riesgo de desarrollar cáncer. Una investigación previa no encontró mayor riesgo de cáncer gástrico en diabéticos¹⁸. Un estudio que analizó la incidencia de cáncer y los valores de hemoglobina glucosilada, y con control de varios factores de confusión (demográficos, sociales y clínicos) no logró identificar asociación independiente entre los indicadores estudiados, con excepción del cáncer pancreático. Sin embargo, demostró una asociación inversa entre los valores de hemoglobina glucosilada y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Con base en estos resultados, los autores dudan que exista asociación directa entre hiperglucemia y riesgo de neoplasias malignas¹⁹.

Los resultados de diferentes estudios indican la complejidad de la asociación entre DM y el riesgo de desarrollar cáncer. Tanto los factores de riesgo generales (edad, sexo, peso corporal, alimentación, actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol) como los asociados al tratamiento de la DM y los posibles mecanismos biológicos (que aún son desconocidos), pueden contribuir al aumento de la mortalidad de pacientes con DM y cáncer. Ambas patologías tienen múltiples causas, tanto genéticas como por alteración del funcionamiento del sistema regulador hormonal-metabólico¹⁷. En la actualidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia, inflamación y desequilibrio del sistema de hormonas sexuales son las principales causas probables que vinculan la DM con el cáncer^{6,20}.

La hiperglucemia es el rasgo característico del grupo de alteraciones metabólicas relacionadas con la DM. En la DM tipo 1 (5% a 10% de los diabéticos) ésta es secundaria a deficiencia absoluta de la secreción de insulina endógena y necesidad absoluta de insulina exógena, lo que produce concentraciones sanguíneas más altas de insulina circulante, como efecto del tratamiento, comparado con la secreción endógena. En la DM tipo 2 (90%-95% de los diabéticos), la hiperglucemia es debida a insulinoresistencia de los tejidos periféricos que coexiste durante mucho tiempo con la hiperinsulinemia. Esto lleva a desequilibrio en la regulación en el sistema glucosa, insulina, factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) y sus receptores²⁰.

SISTEMA DE SEÑALIZACIÓN DE INSULINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA.

La regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas fisiológicas de glucosa es realizada principalmente por la insulina, que asegura la captación celular y el uso de la glucosa por los tejidos diana (hígado, músculo, tejido adiposo). El sistema IGF también participa en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y regulación del crecimiento. En condiciones fisiológicas, la hormona del crecimiento (GH) controla la expresión del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en las células hepáticas, así como la secreción local de IGF. Actuando de forma autocrina / paracrina, factores de crecimiento controlan los efectos globales de la GH. El factor de crecimiento similar a la insulina-2 (IGF-2) es expresado en modo predominante antes del nacimiento y tiene un papel fundamental en el crecimiento fetal²¹. La deficiencia de estos factores produce baja estatura, mientras que el exceso conlleva a visceromegalia característica de los pacientes con acromegalia²².

Además de la regulación del crecimiento, los IGFs controlan la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis celular^{23,24}. Los efectos metabólicos y mutagénicos de la insulina

están mediados por la unión a sus receptores en la superficie de las células diana. La pérdida de sensibilidad de estas células a la acción fisiológica de la insulina (insulinorresistencia) lleva a alteración de la captación celular de glucosa, resultando en hiperglucemia y aumento compensatorio de la producción de insulina por las células β pancreáticas para intentar restaurar la homeostasis de la glucosa. El aumento de la producción de insulina estimula la síntesis de IGF-1 en los hepatocitos²³.

La insulina y los IGFs, que tienen alto grado de homología, se unen a los receptores de membrana de la familia de receptores de tirosina quinasa en las células diana, cuyo origen es un gen común. Cada receptor de insulina (RI) es un dímero con dos isoformas, RI-A e RI-B. La expresión de estas isoformas está regulada durante el desarrollo y es específica para cada tejido. La isoforma RI-A es predominantemente en tejidos embrionarios y fetales, regulando el crecimiento por transmisión de señales mutagénicas, mientras que la isoforma RI-B es predominante en los tejidos diana de la insulina (hígado, tejido adiposo y músculo), regulando los efectos metabólicos. Las isoformas de RI difieren desde el punto de vista funcional. La relación RI-A / RI-B anormalmente elevada en las células musculares de pacientes con distrofia miotónica puede ser la causa de la insulinorresistencia observada en estos pacientes²⁵.

La insulina y los receptores de IGF-1 pueden formar receptores híbridos a partir de las isoformas RI-A, RI-B, IGF-1R (receptor de IGF-1), lo que conduce a cambios complejos y regulación específica de las vías de señalización metabólica y oncogénica de la insulina e IGF^{25,26}. La complejidad de este aspecto se suma a la multitud de ligandos. Tanto la insulina como los IGF-1 e IGF-2 son capaces de unirse a todos los receptores con diferentes afinidades por cada receptor. El RI tiene 100 veces mayor afinidad por la insulina, que por el IGF-1, la afinidad del IGF-1R por el IGF-1 es 1000 veces mayor que por la insulina y la isoforma RI-A se une con alta afinidad a la insulina, IGF-2 y proinsulina^{23,26,27}. En condiciones fisiológicas, la insulina interactúa principalmente con los recep-

tores RI-A, RI-B e híbridos RI-A / RI-B, mientras que el IGF-1 utiliza los híbridos IGF-1R e IR / IGF-1R. IGF-2 se une a IGF-1R y a RI-A, así como a los receptores híbridos IGF-1R / RI-A, mientras que su afinidad por RI-B disminuye. El IGF-2 es selectivo para la isoforma RI-A. Además, el IGF-2 también puede unirse al receptor IGF-2R que carece del dominio de tirosina quinasa y funciona como receptor señuelo para inhibir la señalización dependiente de IGF-2 a través de los receptores RI e IGF-1R^{21,25,26}.

La interacción de insulina e IGF con los receptores RI e IGF-1R comienzan la cascada de reacciones de fosforilación de proteínas intracelulares y elementos lipídicos, lo que lleva a la regulación de diferentes vías de señalización. En condiciones fisiológicas, exposición a RI-B e IGF-1R / RI-B regulan el metabolismo, mientras que tanto RI-A como IGF-1R / RI-A actúan en las vías mutagénicas. La activación del IGF-1R, dependiendo de las condiciones, regula las vías de señalización metabólica u oncogénica y muestra potente actividad anti-apoptótica²⁶.

Los principales mediadores de la regulación de la insulina e IGF sobre el metabolismo de la glucosa y la mutagénesis, en la mayoría de las células, son las proteínas IRS y las adaptadoras de la señalización, que activan las vías de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), respectivamente, y tienen un papel importante en las respuestas celulares a la estimulación RI e IGF-1R. A pesar de la marcada homología de las proteínas de la familia IRS y la activación de diferentes vías de señalización similares, los resultados funcionales de la señalización por IRS-1 / IRS-2 son diversos²⁶.

El evento central es la activación de la proteína quinasa B (AKT) por la fosfatidilinositol-3-quinasa, por el cual se produce la regulación de los efectos metabólicos de la insulina y IGF. Esto se logra a través del control de la captación celular de glucosa para alcanzar la homeostasis, inducción de glucólisis, regulación negativa del metabolismo de glucógeno, lipogénesis, gluconeogénesis y regulación de la actividad

del complejo de rapamicina de mamíferos 1 (mTORC1), que interviene en la regulación de la lipogénesis / lipólisis. A través de la vía PI3K-AKT y mTORC1, también aparecen algunos de los efectos oncogénicos de la insulina: desactivación y degradación del factor de transcripción FOXO, que evita la detención del ciclo celular, suprime el proceso de apoptosis y la acumulación de ciclina D1 en el núcleo celular, que regula la transición de fase celular G1/S^{23,26}.

Los efectos oncogénicos (crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celular) están mediados por la activación de la vía de señalización RAS / MAPK / ERK. Múltiples ciclos de retroalimentación e intersecciones de las vías PI3K / AKT / mTOR y RAS / MAPK / ERK regulan en forma dinámica los efectos específicos sobre el metabolismo y la proliferación celular de cada tejido^{23,26}. Ahora es evidente que el modelo clásico de activación del IGF-1R/RI con el inicio de una respuesta única de señalización a través de las vías PI3K / AKT y RAS / MAPK / ERK, independientemente de la composición del receptor y del ligando activador, está muy simplificado. Las respuestas de señalización posteriores están afectadas por diferentes factores: afinidad de unión ligando-receptor, diferencia en la unión de los sustratos proteicos subyacentes al receptor (dependiendo de la combinación ligando-receptor), diferentes cinéticas de internalización y reciclaje del receptor (dependiendo del ligando), combinación de receptores involucrados y localización de receptores en varios dominios²⁸.

En humanos, la insulina actúa exclusivamente en forma sistémica, regulando el metabolismo, mientras que los IGFs actúan tanto en forma sistémica como local, de manera autocrina / paracrina^{21,26}. Su vida media y biodisponibilidad en la circulación y fluidos tisulares están regulados por seis tipos de proteínas de alta afinidad que se unen a IGF (IGFBP1-6). Estas tienen un papel clave en la regulación de la señalización de IGF, limitando su expresión e interacciones con los receptores, especialmente con los RI^{29,30}. Más del 75% de IGF-I en sangre circula como un complejo con IGFBP-3 y una sub-unidad estable, lo que

limita su circulación en el lecho vascular. Cuando se produce la disolución, aparece un complejo binario de IGF / IGFBP, que abandona el lecho vascular y cruza el endotelio para interactuar con el receptor del tejido diana. Menos del 1% del IGF está libre y es considerado bioactivo²¹.

El mecanismo fisiológico más importante para la liberación de IGF unido con IGFBP son los dominios enlazadores no conservativos que contienen proteasas específicas que reducen la afinidad de la unión. Las proteasas son específicas de cada tejido y regulan localmente la liberación de IGF para unirse al receptor. Aunque los miembros de la familia IGFBP comparten homología significativa (dominios N- y C-terminal), cada uno tiene características estructurales únicas que les permiten desempeñar diferentes roles. Los genes de IGFBP tienen diferentes tipos de regulación y patrones de expresión^{21,30}.

Diferentes estudios demuestran que las IGFBPs generalmente pueden unirse a los IGFs con igual o mayor afinidad que el receptor de IGF-1R y, por lo tanto, inhiben la señalización del IGFs en los tejidos a través del secuestro de los ligandos. Sin embargo, varios IGFBPs mejoran la acción de los IGF al unirse a proteoglicanos en la membrana de la célula diana y/o componentes de la matriz extracelular, lo que lleva a concentración local del IGF, mediante la separación proteolítica de IGFBP y unión del IGF a IGF-1R^{21,31}. Además, algunas IGFBPs pueden unirse a sus propios receptores o trasladarse al núcleo de algunos tipos celulares, donde pueden realizar funciones independientes al IGF, interactuando con receptores nucleares, modulando la transcripción de genes y otros factores de crecimiento^{21,24}. Los estudios experimentales de pérdida de función de los genes, aunque proporcionan poca información sobre las funciones fisiológicas de las IGFBPs, han demostrado alto grado de redundancia funcional y/o presencia de mecanismos genéticos compensatorios. Esto puede explicar la falta de fenotipos significativos en ratones que carecen de los genes para IGFBPs individuales y el hallazgo de que los animales pueden sobrevivir incluso sin tres de las seis proteínas. Es probable que la

existencia de múltiples IGFs contribuya al ajuste más fino de la regulación de la señalización en la red de IGFs en ciertos tipos celulares, así como en diversas condiciones fisiológicas, estresantes o patológicas^{24,31}.

Por lo tanto, el sistema de señalización de insulina e IGFs es un sistema complejo de ligandos homólogos, receptores de membrana y proteínas de unión reguladoras que afecta varias vías de señalización metabólicas y mutágenos. El funcionamiento preciso de este sistema asegura el crecimiento y mantenimiento de la homeostasis en condiciones fisiológicas y la supervivencia del organismo en condiciones de estrés.

EJE IGF / IGFBP EN DIABETES MELLITUS.

La insulina es el principal regulador de la homeostasis de la glucemia, pero cada vez existe más evidencia que confirma el papel importante en ese proceso del IGF-1, que tiene un efecto metabólico similar a la insulina, así como de la familia IGFBP. La administración exógena de IGF-1 reduce las concentraciones séricas de glucosa y disminuye la insulinoresistencia en personas con y sin DM tipo 2. La IGFBP-1, al interactuar con la IGF-1 libre y unirse a ella, puede regular las concentraciones de glucosa. Basándose en esto, surge la hipótesis de que las diferencias interindividuales en las concentraciones endógenas de IGF-1 e IGFBP pueden ser capaces de modificar el riesgo de desarrollar DM tipo 2^{27,32}.

Diferentes investigaciones han demostrado que antes de la aparición clínica de la DM ocurren cambios en el eje hormona de crecimiento / receptor / IGF-1 / IGFBP³². En presencia de la insulina, aumenta la expresión hepática del receptor de GH y se activa el eje GH - receptor de GH, lo que lleva a estimulación de la síntesis de IGF-1 y supresión de la producción de IGFBP-1, 2 y 3, lo cual limita la biodisponibilidad de IGF-1 en los tejidos periféricos. Tanto la alteración de la tolerancia a la glucosa como la DM tipo 2 temprana están caracterizadas por hiperinsulinemia e insulinoresistencia. La hiperinsulinemia crónica

está asociada con concentraciones circulantes elevadas de IGF-1 y disminución de las concentraciones de IGFBP-1, 2 y 3. Por lo tanto, la hiperinsulinemia crónica contribuye al aumento de IGF-1 biodisponible^{33,34}. Sin embargo, existe evidencia de concentraciones elevadas de IGFBP-1 en diabéticos tipo 2, posiblemente secundario a pérdida de sensibilidad hepática a la insulina, lo cual contribuye a la secreción descontrolada de IGFBP-1²⁷.

Los resultados de una serie de estudios que examinaron las concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP-1 e IGFBP-3 en pacientes con DM ofrecen evidencia contradictoria sobre los cambios en el eje IGF / IGFBP y las variables clínicas en diabéticos²⁷. Algunas investigaciones han señalado una fuerte asociación entre las concentraciones basales de IGFBP-1, 2, 3 y el IGF-1 libre en diabéticos, lo que indicaría un efecto modulador del eje IGF / IGFBP sobre el riesgo de DM. Los resultados mostraron que las concentraciones de IGFBP-1 e IGFBP-2 tienen fuerte asociación inversa con el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en mujeres. Por otra parte, mientras que las concentraciones de IGFBP-3 están asociadas con mayor riesgo, las concentraciones de IGF-1 libre en diabéticos varían dependiendo de las concentraciones séricas de insulina. Por lo tanto, los componentes del eje IGF pueden desempeñar algún papel en la etiopatogenia de la DM tipo 2³⁵. Sin embargo, esta situación se complica por el hecho que la IGFBP tiene actividad independiente de las concentraciones de IGF, incluidos los efectos potencialmente benéficos de IGFBP-1 e IGFBP-2 sobre la captación de glucosa^{21,24}. Por el contrario, el IGF-1 puede causar algunos efectos adversos, por ejemplo, promover la proliferación celular, además de su actividad similar a la insulina²⁶.

La DM tipo 1 es consecuencia de la destrucción inmunomediada de las células β pancreáticas, lo que lleva a deficiencia de insulina y concentraciones séricas elevadas de glucosa. Es una de las enfermedades crónicas más común en niños, presentándose generalmente durante las primeras tres décadas de vida. A menudo existen

cambios en el eje GH / IGF-1 en diabéticos tipo 1, especialmente durante la pubertad, cuando las concentraciones fisiológicas normales de IGF-1 alcanzan su punto máximo. Con la disminución de las concentraciones de insulina portal, se produce hipersecreción de hormona de crecimiento en la glándula pituitaria y disminución de la producción hepática de IGF-1, llevando a un estado de resistencia hepática a la GH³⁶. Una investigación previa demostró que en adolescentes con DM tipo 1, las concentraciones séricas bajas de IGF-1 aumentaron en la etapa inicial del tratamiento con insulina exógena, pero posteriormente sus valores disminuyeron³⁷. Las concentraciones de IGF-1 están afectadas tanto por la efectividad del control glucémico, especialmente durante la pubertad, como por la duración de la DM^{36,38}. Sin embargo, en adultos con DM tipo 1, las concentraciones bajas de IGF-1 no muestran asociación con el control glucémico, pero es dependiente de la secreción endógena de insulina³⁹.

Con la deficiencia de insulina endógena, la disminución de la concentración sérica de IGF-1 es acompañada de disminución de concentración de IGFBP3 y aumento de IGFBP-1. Los cambios en el perfil de IGFBPs producen modificaciones en la biodisponibilidad de IGF-1 en la DM tipo 1, modulando su bioactividad sanguínea y tisular³⁸⁻⁴⁰. Estas anomalías no solo potencian la hiperglucemia en diabéticos tipo 1, sino que también contribuyen a la aparición de las complicaciones diabéticas^{36,40}.

A pesar de lo anteriormente expuesto sobre el estado del eje IGF / IGFBP en ambos tipos de DM, aún no ha sido posible establecer de manera correcta si la alteración de la regulación del eje es causa o consecuencia del desarrollo de la DM.

EJE IGF / IGFBP EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER.

Existe evidencia de la importancia del eje IGF / IGFBP en la aparición y desarrollo de gran parte de los tumores malignos sólidos, resistencia a quimio y radioterapia⁴¹. Los datos epidemiológicos asocian las concentraciones séricas elevadas

de IGF-1 con mayor riesgo de cáncer⁴². Además, se ha demostrado que las personas con acromegalia, enfermedad caracterizada por exceso de GH e IGF-1, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, renal, mamario y tiroideo⁴³. Por otra parte, los sujetos con síndrome de Laron, enfermedad caracterizada por resistencia primaria a la GH y deficiencia congénita de IGF-1, no desarrollan neoplasias malignas⁴⁴.

El genotipo maligno es favorecido en gran medida por la alteración de la regulación del eje IGF / IGFBP, caracterizado por: cambios en la biodisponibilidad de los ligandos IGF-1 e IGF-2, sobre expresión de IGF-1R y alteraciones de los efectores de señalización. En la mayoría de los tumores sólidos, los cambios en la regulación del eje no son un factor determinante, sino que puede ser secundario a otros eventos moleculares que afectan la expresión de ligandos y/o receptores. Los cambios en la expresión de los componentes del eje IGF / IGFBP están asociados con mutaciones o expresión aberrante de reguladores de la transcripción, en particular, por cambios de los genes supresores de tumores (BRCA1, WT1, VHL y TP53) que activan el IGF-1R. Además, el p53 regula la expresión de otros componentes del sistema IGF, incluyendo INSR, IGF-2 e IGFBP3. La activación aberrante del eje IGF produce cambios en la biodisponibilidad de IGF, que es causado por la sobre expresión de algunas metaloproteinasas que actúan en forma específica sobre varias IGFBPs (en especial IGFBP-3 e IGFBP-4)⁴⁵.

Los cambios en el sistema de control de la insulina y sus receptores también tienen un papel importante. Varios estudios han demostrado que la hiperglucemia sola no causa el desarrollo de tumores en ausencia de hiperinsulinemia, lo que indica el papel clave de las altas concentraciones de insulina en pacientes con DM y obesidad en la aparición y progresión del cáncer⁴⁶. La hiperinsulinemia crónica promueve aumento en las concentraciones de IGF-1 biodisponible (aumento en las concentraciones de IGF-1 y disminución de las concentraciones de IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-3), así como aumento de la formación de

RI híbridos e IGF-1R, aumentando el potencial oncogénico^{33,34}.

El IGF-1R a menudo es sobre-expresado en células potencialmente malignas, ya que tiene fuerte actividad anti-apoptótica que promueve la supervivencia celular. El aumento de la expresión tumoral de IGF-1R es considerado una adaptación crítica que permite a las células transformadas proliferar rápidamente y progresan a lo largo del ciclo celular²⁷. En un estudio de mujeres con cáncer de mama, las pacientes con DM tipo 2 mostraron mayor expresión de IGF-1R comparado con las pacientes sin DM, así como mayor expresión en tumores de mama Her2 negativos. Esto sugiere que IGF-1R puede ser un mecanismo alternativo de la vía de señalización de PI3K / AKT / mTOR en este tipo de pacientes⁴⁷. Resultados similares han sido reportados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y antecedentes de DM⁴⁸. La unión de IGF-1R al ligando apropiado (por ejemplo, IGF-1, IGF-2 o insulina) activa diferentes vías de señalización que regulan el metabolismo, proliferación, apoptosis y migración de células malignas⁴⁹. Mientras que el IGF-1R es expresado de forma ubicua y puede activar las vías proliferativas y anti-apoptóticas, la expresión de la isoforma RI-A es sobre-expresada en las células transformadas que se dividen rápidamente²³. La acumulación de RI híbridos e IGF-1R también es característica de las células tumorales³³. Los IGFs tienen afinidad mayor por los híbridos RI / IGF-1R que la insulina, lo que conduce a la ocupación por IGF-1 y mayor proliferación de células que expresan ambos receptores. Los principales efectores del RI / IGF-1R son la señalización de PI3K / AKT y MAPK.

En condiciones fisiológicas, la interacción de la insulina con el RI-B conduce a estimulación de PI3K / AKT / mTORC1, llevando a una cascada anabólica. En hiperinsulinemia (asociada a expresión elevada del RI-A) y en células tumorales (alta expresión de RI-A y concentraciones elevadas de IGF-2 secretado por las células tumorales y/o estroma tumoral), la interacción de insulina y/o IGF-2 con RI-A es persistente. La activación del RAS / MAPK / ERK es la causante

de los efectos mutágenos de la insulina, incluida proliferación, supervivencia y migración celular²⁵. El desequilibrio entre las cascadas MAPK y PI3K conduce a deterioro del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos diana con activación de la proliferación celular en otros tejidos⁵⁰. Hasta ahora existe evidencia que demuestra una función no canónica de IGF-1R inducida por IGF: el receptor, después de la internalización y endocitosis, se desplaza hacia el núcleo y actúa como factor de transcripción al unirse a regiones reguladoras del ADN⁵¹.

Uno de los aspectos más importantes de la regulación del eje IGF / IGFBP en el desarrollo de cáncer es la participación de las IGFBPs. Diferentes estudios han identificado varios puntos de acción, a pesar de que las mutaciones de estas proteínas son poco comunes en las neoplasias malignas²⁹. Dada la participación de las IGFBPs en la remodelación y proliferación en ciertos tipos celulares, sus acciones fisiológicas puedan ser coordinadas en las células tumorales para promover el crecimiento tumoral⁵². Sin embargo, otras investigaciones han demostrado que el efecto pro- o anti-tumoral depende del contexto celular / tisular y la expresión relativa de receptores, características de la composición de la matriz extracelular, y características de las modificaciones postraduccionales de las propias moléculas, en particular, el nivel de fosforilación.

El efecto predominantemente inhibitorio de las IGFBPs sobre la oncogénesis puede ser explicado por la alta afinidad por IGF-1 y el bloqueo de la unión al receptor IGF-1R. Sin embargo, se han identificado efectos sobre la proliferación, invasión y migración de células tumorales a través de mecanismos dependientes e independientes de la IGF. Los efectos biológicos controversiales de IGFBP-1 están relacionados con el estado de fosforilación: la fosforilación aumenta la afinidad por IGF, inhibiendo su acción y la isoforma que estimula la acción de IGF, no es fosforilada. No obstante, se encontraron efectos probablemente independientes de IGF: sobre-expresión en tejidos de cáncer de mama. En las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, el IGFBP-1 puede de-

sempeñar un doble papel: supresor de tumores y potenciador de metástasis. El aumento en la expresión de IGFBP-1 en células microgliales, inducido por el factor estimulante de colonias de macrófagos secretado por glioma, es un mediador importante para facilitar la angiogénesis tumoral⁵³.

De igual forma, la angiogénesis en modelos de neuroblastoma fue facilitada por la activación del gen VEGF a través de IGFBP-2, que contribuye al proceso de oncogénesis. Las concentraciones circulantes de IGFBP-2 se correlacionan con los marcadores tumorales de agresividad en varios tipos de cáncer⁵². Para IGFBP-3, existe evidencia de un efecto inhibitor predominante de la oncogénesis por mecanismos tanto dependientes como independientes de IGF. Para IGFBP-5 han sido identificados efectos contradictorios sobre el desarrollo tumoral, como para IGFBP-1²⁹. Los estudios de IGFBP-6 sugieren que inhibe el crecimiento tumoral por efectos dependientes e independientes de IGF sobre proliferación, supervivencia y angiogénesis tumoral. Esto fue demostrado por su menor expresión en células tumorales comparado con las células normales, incluidas las observaciones de peor pronóstico en pacientes con neoplasias gástricas y nasofaríngeas malignas con concentraciones bajas de IGFBP-6. Por el contrario, los efectos de pro-migratorios independientes podrían favorecer el crecimiento tumoral, por lo que su papel en la oncogénesis aún debe ser definido⁵².

CONCLUSIONES

Existe gran cantidad de evidencia que demuestra el papel del sistema IGF / IGFR / IGFBP en la asociación entre DM y cáncer. Además, los estudios epidemiológicos proporcionan resultados que indican fuerte asociación positiva entre ambas patologías. No obstante, hasta el momento, la causalidad de esta relación no se ha establecido de forma inequívoca. Se han propuesto posibles mecanismos biológicos que explicarían esta asociación mediante los efectos de la hiperglucemia, hiperinsulinemia e inflamación sobre el proceso de oncogénesis. No obstante, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia son factores claves que aumentan la agresividad clínica de los tumores malignos.

Cada vez existe más evidencia que indica el papel del eje IGF / IGFBP tanto en el mantenimiento normal del metabolismo de la glucosa y los lípidos, como en la patogenia de la DM, de los tumores malignos y la asociación entre ellos. Los IGFs y sus receptores desempeñan un papel importante en la fisiología celular normal, pero tienen un rol decisivo en la supervivencia de las células tumorales. El papel de las IGFBPs es muy complejo, dado por mecanismos dependientes e independientes de IGF. Estos componentes del eje proporcionan regulación precisa de diferentes procesos celulares asociados con la oncogénesis.

A pesar de los estudios de patogenia de ambos tipos de DM y de los tumores malignos, los mecanismos moleculares de asociación en este sistema complejo no están claros. La heterogeneidad de la DM y de las enfermedades oncológicas dificulta las investigaciones, por lo que quedan interrogantes sin respuesta. El riesgo de exposición a largo plazo a concentraciones elevadas de insulina ha sido relativamente poco estudiado y parece estar directamente relacionado con el riesgo de neoplasias malignas asociado tanto con la duración de la DM como con el uso de insulina exógena.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang K, Liu Z, Thong MSY, Dooe D, Arndt V. Higher incidence of diabetes in cancer patients compared to cancer-free population controls: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14:1808. doi: 10.3390/cancers14071808.
2. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and cancer: risk, challenges, management and outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;13:5735. doi: 10.3390/cancers13225735.
3. Wang X, Ding S. The biological and pharmacological connections between diabetes and various types of cancer. *Pathol Res Pract* 2021;227:153641. doi: 10.1016/j.prp.2021.153641.
4. Arreskov AB, Olsen MÅ, Pouplier SS, Siersma V, Andersen CL, Friis S, de Fine Olivarius N. The impact of cancer on diabetes outcomes. *BMC Endocr Disord* 2019;19:60. doi: 10.1186/s12902-019-0377-0.
5. Liu X, Zheng K, Ji W, Zhang W, Li Y, Liu M, Cui J, Li W. Effects of diabetes on inflammatory status and prognosis in

- cancer patients. *Front Nutr* 2022;9:792577. doi: 10.3389/fnut.2022.792577.
6. Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K, Giugliano D, Maiorino MI. Metabolic syndrome and cancer: "The common soil hypothesis". *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:389-397. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.024.
 7. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother* 2018;107:306-328. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.157.
 8. Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:800995. doi: 10.3389/fendo.2022.800995.
 9. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, Chanock SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013;24:13-25. doi: 10.1007/s10552-012-0078-8.
 10. Hu Y, Zeng N, Ge Y, Wang D, Qin X, Zhang W, Jiang F, Liu Y. Identification of the shared gene signatures and biological mechanism in type 2 diabetes and pancreatic cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:847760. doi: 10.3389/fendo.2022.847760.
 11. Alsheikh HAM, Metge BJ, Ha CM, Hinshaw DC, Mota MSV, Kammerud SC, Lama-Sherpa T, Sharafeldin N, Wende AR, Samant RS, et al. Normalizing glucose levels reconfigures the mammary tumor immune and metabolic microenvironment and decreases metastatic seeding. *Cancer Lett* 2021;517:24-34. doi: 10.1016/j.canlet.2021.05.022.
 12. Wang L, Zhong L, Xu B, Chen M, Huang H. Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ Open* 2020;10:e040137. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040137.
 13. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden AAWA, Labots M, Haug U, Herings RMC, Nijpels G. Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:269-276. doi: 10.1007/s00384-018-3191-7.
 14. Cheng Y, Cheng YX, Liu XY, Kang B, Tao W, Peng D. The effect of type 2 diabetes mellitus on the short-term outcomes and prognosis of stage I-III colorectal cancer: a propensity score matching analysis. *Cancer Manag Res* 2022;14:205-214. doi: 10.2147/CMAR.S347242.
 15. Wang X, Wang H, Zhang T, Cai L, Dai E, He J. Diabetes and its potential impact on head and neck oncogenesis. *J Cancer* 2020;11:583-591. doi: 10.7150/jca.35607.
 16. Islam Z, Akter S, Inoue Y, Hu H, Kuwahara K, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Miyamoto T, et al. Prediabetes, diabetes, and the risk of all-cause and cause-specific mortality in a Japanese working population: Japan Epidemiology collaboration on occupational health study. *Diabetes Care* 2021;44:757-764. doi: 10.2337/dc20-1213.
 17. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer* 2016;114:716-22. doi: 10.1038/bjc.2016.37.
 18. Tseng CH. The relationship between diabetes mellitus and gastric cancer and the potential benefits of metformin: An extensive review of the literature. *Biomolecules* 2021;11:1022. doi: 10.3390/biom11071022.
 19. Peila R, Rohan TE. Diabetes, glycated hemoglobin, and risk of cancer in the UK biobank study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29:1107-1119. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1623.
 20. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes* 2020;11:227-238. doi: 10.4239/wjd.v11.i6.227.
 21. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:R321-339. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0231>
 22. Rockstroh D, Pfäffle H, Le Duc D, Rößler F, Schlenz-Schuster F, Heiker JT, Kratzsch J, Kiess W, Lemke JR, Abou Jamra R, Pfäffle R. A new p.(Ile66Serfs*93) IGF2 variant is associated with pre- and postnatal growth retardation. *Eur J Endocrinol* 2019;180:K1-K13. doi: 10.1530/EJE-18-0601.
 23. Chiefari E, Mirabelli M, La Vignera S, Tanyolac S, Foti DP, Aversa A, Brunetti A. Insulin resistance and cancer: In search for a causal link. *Int J Mol Sci* 2021;22:11137. doi: 10.3390/ijms222011137.
 24. Allard JB, Duan C. IGF-Binding proteins: Why do they exist and why are there so many? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:117. doi: 10.3389/fendo.2018.00117.
 25. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, Morrione A, Vigneri R. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view. *Endocr Rev* 2017;38:379-431. doi: 10.1210/er.2017-00073.
 26. Lero MW, Shaw LM. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2021;527:111213. doi: 10.1016/j.mce.2021.111213.
 27. Kim MS, Lee DY. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:69-73. doi: 10.6065/apem.2015.20.2.69.
 28. Liefers-Visser JAL, Meijering RAM, Reyners AKL, van der Zee AGJ, de Jong S. IGF system targeted therapy: Therapeutic opportunities for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;60:90-99. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.012.
 29. Song F, Zhou XX, Hu Y, Li G, Wang Y. The roles of insulin-like growth factor binding protein family in development and diseases. *Adv Ther* 2021;38:885-903. doi: 10.1007/s12325-020-01581-x.
 30. Boughanem H, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J, Tinahones FJ, Macías-González M. Potential role of insulin growth-factor-binding protein 2 as therapeutic target for obesity-related insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2021;22:1133. doi: 10.3390/ijms22031133.
 31. Clemmons DR. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:375-391. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.019.

32. Hjortebjerg R, Flyvbjerg A, Frystyk J. Insulin growth factor binding proteins as therapeutic targets in type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:209-24. doi: 10.1517/14728222.2014.858698.
33. Gallagher EJ, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020;20:629-644. doi: 10.1038/s41568-020-0295-5.
34. Talib WH, Mahmod AI, Abuabab SF, Hasen E, Munaim AA, Haif SK, Ayyash AM, Khater S, Al-Yasari IH, Kury LTA. Diabetes and cancer: Metabolic association, therapeutic challenges, and the role of natural products. *Molecules* 2021;26:2179. doi: 10.3390/molecules26082179.
35. Rajpathak SN, He M, Sun Q, Kaplan RC, Muzumdar R, Rohan TE, Gunter MJ, Pollak M, Kim M, Pessin JE, et al. Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2012;61:2248-54. doi: 10.2337/db11-1488.
36. Öberg D, Salemyr J, Örtqvist E, Juul A, Bang P. A longitudinal study of serum insulin-like growth factor-I levels over 6 years in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A marker reflecting diabetic retinopathy. *Pediatr Diabetes* 2018;19:972-978. doi: 10.1111/pedi.12681.
37. Chisalita SI, Ludvigsson J. Insulin-like growth factor-1 at diagnosis and during subsequent years in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2018;2018:8623560. doi: 10.1155/2018/8623560.
38. Shapiro MR, Wasserfall CH, McGrail SM, Posgai AL, Bacher R, Muir A, Haller MJ, Schatz DA, Wesley JD, von Herrath M, et al. Insulin-like growth factor dysregulation both preceding and following type 1 diabetes diagnosis. *Diabetes* 2020;69:413-423. doi: 10.2337/db19-0942.
39. Sharma A, Purohit S, Sharma S, Bai S, Zhi W, Ponny SR, Hopkins D, Steed L, Bode B, Anderson SW, et al. IGF-binding proteins in type-1 diabetes are more severely altered in the presence of complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:2. doi: 10.3389/fendo.2016.00002.
40. Hedman CA, Frystyk J, Lindström T, Oskarsson P, Arnqvist HJ. Intraperitoneal insulin delivery to patients with type 1 diabetes results in higher serum IGF-I bioactivity than continuous subcutaneous insulin infusion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:58-62. doi: 10.1111/cen.12296.
41. Cao J, Yee D. Disrupting insulin and igf receptor function in cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22:555. doi: 10.3390/ijms22020555.
42. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding protein-3, breast cancer risk, and I: eight years on. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:273-8. doi: 10.1677/erc.1.01219.
43. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Incidence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly is increased: A nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:3487-3496. doi: 10.1210/clinem/dgab560.
44. Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, Laron Z. Laron syndrome research paves the way for new insights in oncological investigation. *Cells* 2020;9:2446. doi: 10.3390/cells9112446.
45. Mancarella C, Morrione A, Scotlandi K. Novel regulators of the IGF system in cancer. *Biomolecules* 2021;11:273. doi: 10.3390/biom11020273.
46. Fernandez CJ, George AS, Subrahmanyam NA, Pappachan JM. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer. *World J Methodol* 2021;11:23-45. doi: 10.5662/wjm.v11.i3.23.
47. Xin C, Jing D, Jie T, Wu-Xia L, Meng Q, Ji-Yan L. The expression difference of insulin-like growth factor 1 receptor in breast cancers with or without diabetes. *J Cancer Res Ther* 2015;11:295-9. doi: 10.4103/0973-1482.138195.
48. Ding J, Tang J, Chen X, Men HT, Luo WX, Du Y, Ge J, Li C, Chen Y, Cheng K, et al. Expression characteristics of proteins of the insulin-like growth factor axis in non-small cell lung cancer patients with preexisting type 2 diabetes mellitus. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5675-80. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5675.
49. Srivastava SP, Goodwin JE. Cancer biology and prevention in diabetes. *Cells* 2020;9:1380. doi: 10.3390/cells9061380.
50. Leitner BP, Siebel S, Akingbesote ND, Zhang X, Perry RJ. Insulin and cancer: a tangled web. *Biochem J* 2022;479:583-607. doi: 10.1042/BCJ20210134.
51. Werner H, Sarfstein R, Laron Z. The role of nuclear insulin and IGF1 receptors in metabolism and cancer. *Biomolecules* 2021;11:531. doi: 10.3390/biom11040531.
52. Bach LA. IGF-binding proteins. *J Mol Endocrinol* 2018;61:T11-T28. doi: 10.1530/JME-17-0254.
53. Lin YW, Weng XF, Huang BL, Guo HP, Xu YW, Peng YH. IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications. *Am J Transl Res* 2021;13:813-832.

CONCORDANCIA EN LA TALLA PARA LA EDAD ENTRE REFERENCIAS NCHS Y OMS EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS.

Alejandro Villanueva¹, Mariela Paoli², Fidel Torres¹, Rosanna Cicchetti¹, Nolis Camacho-Camargo¹.

¹Departamento de Pediatría, Consulta de Nutrición y Crecimiento. ²Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 31-39

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la concordancia en el diagnóstico de crecimiento obtenido por los patrones de referencia del Centro Nacional de Estadísticas en Salud de Estados Unidos (NCHS) 1977 y los de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006, en niños menores de cinco años.

Método: Estudio observacional, analítico y de corte transversal. Las variables fueron talla para la edad y sexo. La evaluación de la talla para la edad (T/E) se realizó usando las referencias de NCHS y de OMS. Se estimó el coeficiente kappa para evaluar la concordancia entre las referencias.

Resultados: Se incluyeron 601 pacientes menores de 5 años, 295 de sexo masculino y 306 de femenino, con edad promedio de $1,91 \pm 1,38$ años. La talla promedio fue $80,37 \pm 14,6$ cm. Según el indicador T/E, el 49,9% de la población estudiada fue catalogada como bajo la norma, el 40,8% como normal y el 9,3% sobre la norma, con el patrón de la OMS, en contraste con 40,3%, 51,7% y 8%, respectivamente, según NCHS. La concordancia encontrada entre los 2 patrones de referencia fue buena, con un índice Kappa de 0,719. Esta tendencia se mantiene para ambos sexos y todos los grupos etarios.

Conclusión: La talla promedio encontrada fue menor a la reportada en investigaciones similares en Latinoamérica. Aunque la concordancia observada fue buena, los patrones OMS diagnostican con mayor frecuencia las alteraciones por déficit en el crecimiento que los propuestos por la NCHS.

Palabras claves: Antropometría; talla; patrones de referencia; OMS; NCHS.

CONCORDANCE IN HEIGHT FOR AGE BETWEEN NCHS AND WHO REFERENCES IN CHILDREN UNDER FIVE YEARS.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the concordance in the diagnosis of growth obtained by the reference patterns of the National Center for Health Statistics of the United States (NCHS) 1977 and those of the World Health Organization (WHO) 2006, in children under five years of age.

Methods: Observational, analytical and cross-sectional study. The variables were height for age and sex. Height-for-age (H/A) assessment was evaluated using the NCHS and WHO references. Concordance between the references was determined using the kappa coefficient.

Artículo recibido en: junio 2022. Aceptado para publicación en: noviembre 2022.

Dirigir correspondencia a: Nolis Camacho-Camargo. Email: nolispediatra@hotmail.com

Results: Six hundred and one patients under 5 years old were included, 295 males and 306 females, with an average age of 1.91 ± 1.38 years. The average height was 80.37 ± 14.6 cm. According to the H/A indicator, 49.9% of the population studied was classified as below the norm, 40.8% as normal and 9.3% above the norm, according to the WHO, in contrast to 40.3%, 51.7%, and 8%, respectively, according to NCHS. The concordance found between the 2 reference standards was good with a Kappa index of 0.719. This trend is maintained for both sexes and all age groups.

Conclusion: The average height found was lower than that reported in similar studies in Latin America. Although the observed concordance was good, the WHO standards diagnose disorders due to growth deficit more frequently than those proposed by the NCHS.

Keywords: Anthropometry; height; reference standards; WHO; NCHS.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento físico es un parámetro utilizado para monitorear el bienestar y la salud infantil; las curvas de crecimiento constituyen uno de los instrumentos más valiosos, sencillos y de bajo costo para medir el grado en que se satisfacen los cuidados y las necesidades básicas del niño, tanto a nivel individual como poblacional¹⁻⁴. La valoración antropométrica cobra significado cuando los resultados obtenidos, son comparados con patrones de referencia, que permitan clasificar al individuo como normal o alterado⁵⁻⁷. De allí la importancia de determinar la mejor referencia antropométrica a utilizar, ya que los patrones de crecimiento han variado a través de los años, como resultado de nuevos estudios poblacionales⁸⁻¹¹.

En el año 1977, el National Center of Health Statistics (NCHS) propuso patrones de crecimiento, que contaron con la aprobación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos fueron elaborados con dos estudios diferentes, para los niños de 2 a 18 años incluyeron individuos de todas las razas y clases sociales, y para las curvas de menores de 2 años, sólo incluyeron individuos de raza blanca, de clase social alta, descendencia europea y alimentados con fórmula láctea; éstas últimas gráficas no representaban fielmente el crecimiento de los lactantes a nivel global, evidenciándose diferencias en peso y talla con los niños alimentados con lactancia materna exclusiva¹².

La OMS, realizó el estudio multicéntrico longitudinal sobre crecimiento, entre los años 1997 y

2003, incluyeron niños de 0 a 5 años de 6 países diferentes (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y EE.UU), constó de un estudio longitudinal donde se realizó seguimiento a los individuos desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, y un estudio transversal, donde se incluyeron individuos entre 1,5 y 5 años de edad. Finalmente las gráficas fueron dadas a conocer en el año 2006, convirtiéndose en el patrón de referencia mundialmente aceptado para la valoración del estado nutricional de los niños, y postulándose que, independientemente de la etnia, todos los niños crecerán de la misma manera y alcanzarán una talla y un peso similar si se les brindan condiciones nutricionales, sociales y de salud idóneas¹³⁻¹⁶.

Muchos países cuentan con gráficas propias, entre ellos Venezuela, donde están los patrones de crecimiento propuestos por el Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela (ENCDH)¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, dadas las consecuencias irreversibles a largo plazo de la desnutrición en los primeros 5 años de vida, se hace urgente su detección temprana y el abordaje oportuno en esta etapa, por lo que expertos en el área, y la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP), recomiendan utilizar los patrones OMS para la valoración nutricional en estas edades^{20,21}.

Por ahora son pocos los estudios que comparan las referencias existentes para el indicador talla para la edad (T/E), entre ellos Benjumea y col, en Colombia, evaluaron la concordancia en la clasificación de la T/E entre tres referencias la NCHS, OMS y la del Centro para el Control de

Enfermedades (CDC) en 31.961 menores de 17 años, señalando que cualquiera de las tres referencias pueden usarse para evaluar la talla en este grupo de edad²². También en Colombia, Velázquez y col compararon la clasificación de niños con desnutrición por T/E y peso para la talla (P/T) entre la referencia NCHS y el estándar OMS, hospitalizados entre 2000 y 2009 en la “Unidad Vida Infantil” de Turbo-Colombia; los patrones mostraron alta concordancia, sin embargo, los estándares OMS captaron más niños desnutridos y formas más severas de emaciación y talla baja (TB)²³.

En Brasil, Silveira y col compararon las curvas de crecimiento OMS y NCHS en 473 niños hospitalizados en un centro de alta complejidad, no encontrando diferencias estadísticamente significativas para el indicador T/E, con una mayor prevalencia de TB utilizando los de OMS²⁴.

En Venezuela no se encontró literatura al respecto, siendo el propósito de este estudio determinar la concordancia en la clasificación de la T/E entre los patrones de referencia NCHS 1977 y OMS 2006 en niños menores de cinco años, con el fin de aportar un precedente a nivel local y nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: estudio observacional, analítico, de corte transversal. Los sujetos se captaron del Servicio de Emergencia Pediátrica, de la consulta de Nutrición y Crecimiento del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) y de la consulta pediátrica del Ambulatorio Venezuela en Mérida, siendo ambas instituciones de carácter público. Se incluyeron lactantes y preescolares entre los 1 y 60 meses de edad, obteniéndose una muestra representativa de 601 niños. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas como endocrinopatías, cardiopatías, nefropatías y otras afecciones que puedan alterar las variables nutricionales a estudiar, y pacientes que por condición de base deban usar patrones de referencia específicos.

Procedimiento: se tomaron datos demográficos, se les realizó valoración antropométrica con la medición de la talla, con los instrumentos disponibles en cada servicio, los cuales se calibraron previamente para garantizar mayor precisión y confiabilidad, siguiendo las normas y técnicas descritas por el Programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas²⁵. La talla de los niños menores de dos años (longitud) se obtuvo a través del uso de un infantómetro; los niños mayores de dos años se midieron de pie en un tallímetro. Con estas medidas se creó el indicador T/E para los dos modelos a comparar: el modelo de percentiles del NCHS¹² y el modelo de la OMS¹⁵, a través del uso del programa ANTHRO, disponible en la página oficial de la OMS. Los puntos de corte para clasificar el crecimiento por los dos patrones fueron llevados a percentiles y agrupados en tres grupos: Normal: $> p_{10} < p_{90}$; Bajo la Norma: $\leq p_{10}$; Sobre la Norma: $p \geq 90$.

Análisis Estadístico: las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y porcentuales. Con el índice kappa (k) se estableció la concordancia entre categorías antropométricas obtenidas, considerándose pobre: $k < 0,20$; regular: $k 0,21-0,40$; moderada: $k 0,41-0,60$; buena: $k 0,61-0,80$; muy buena: $k 0,81-1,00$. Para las variables cuantitativas se usó promedio y desviación estándar. Las diferencias entre las medias se estableció con el test de student para datos independientes. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los datos se procesaron en el programa estadístico Statistical Package for The Social Sciences versión 23.0 (S.P.S.S.).

RESULTADOS

En la tabla I se muestran las características de la población; se incluyeron un total de 601 pacientes, de los cuales el 51% ($n=306$) correspondió al sexo femenino. La edad promedio fue de $1,91 \pm 1,38$ años. El 58,1% de la población correspondió al grupo de 0-2 años de edad. El peso promedio fue de $10,22 \pm 3,59$ Kg y la talla promedio de $80,3 \pm 14,06$ cm. No hubo diferencias por sexo.

Tabla I. Características generales de la población.

Variables	Masculino n=295 (49,0)	Femenino n=306 (51,0)	Total n=601
Edad (años)	2,01 ± 1,39	1,82 ± 1,37	1,91 ± 1,38
Grupos de Edad			
0-2 años	163 (55,3)	186 (60,8)	349 (58,1)
>2-5 años	132 (44,7)	120 (39,2)	252 (41,9)
Peso (kg)	10,71 ± 3,58	9,73 ± 3,55	10,22 ± 3,59
Talla (cm)	81,25 ± 14,16	79,52 ± 13,94	80,37 ± 14,06

Variables continuas en X±DE y categóricas en n (%).

En la Figura 1 se muestran las valoraciones de crecimiento obtenidas con los dos patrones. Según OMS el 49,9% de la población fue catalogada como bajo la norma, versus 40,3% según NCHS. El diagnóstico de talla normal se encontró en 40,8% según OMS y en 57,7% según NCHS; el 9,3% fue diagnosticado sobre la norma según la OMS y el 8% según NCHS. Hubo un mayor porcentaje de niños fuera de la normalidad con el patrón de la OMS, sin embargo, la concordancia entre los dos patrones fue buena, $k=0,719$.

Diagnóstico de crecimiento

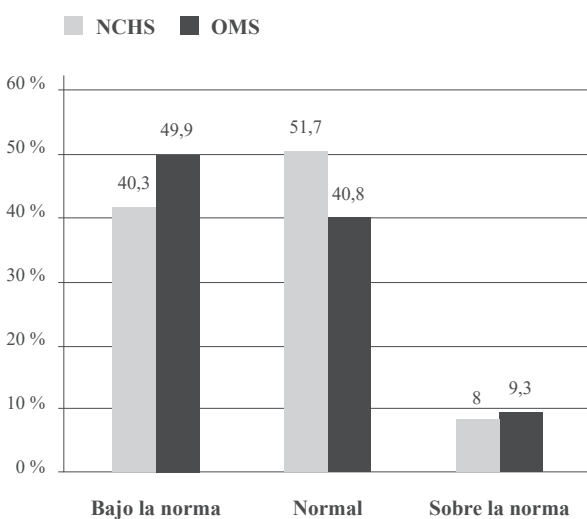


Fig. 1. Diagnóstico del crecimiento según patrón de la NCHS 1977 y patrón OMS 2006. Concordancia (kappa): 0,719.

En la Figura 2 se observa la clasificación del indicador T/E según ambos patrones para el sexo masculino, el 48,8% fue catalogado como bajo

la norma según OMS en contraste con 39,3% de NCHS. Con talla normal, el 43,7% por OMS y 52,9% según NCHS; el 7,5% se encontró sobre la norma con OMS, mientras que con NCHS el 7,8%. Se obtuvo una concordancia buena, $k=0,757$.

La figura 3 muestra la comparación OMS y NCHS para el sexo femenino; se encontró el 51% bajo la norma por OMS versus el 41,2% según NCHS. En relación al diagnóstico de normalidad, 37,9% OMS y 50,7% NCHS; el 11,1% sobre la norma por OMS y 8,2% NCHS. Se observó una concordancia buena, $k=0,684$.

Al dividir la población según los grupos de edad, se observó, para los menores de 2 años (Figura 4), que el diagnóstico de talla bajo la norma se encontró en un 44,4% según OMS mientras que con NCHS fue del 35,9%. El diagnóstico de normalidad fue más frecuente con NCHS 53,6% frente a 42,5% de OMS. Por el contrario, el patrón OMS clasificó sobre la norma el 13,1% en tanto que NCHS el 10,5%. La concordancia fue buena $k=0,729$.

En la figura 5 se muestra el comportamiento de la población de más de 2 a 5 años de edad, con 57,6% de los individuos según la OMS con talla bajo la norma y 46,4% por NCHS. Para NCHS, el 49,2% estaba en la norma, la OMS señala solo el 38,4%. El diagnóstico de talla sobre la norma, fue similar con ambos patrones, encontrándose en 4% según OMS y 4,4% según NCHS. Para este grupo etario, la concordancia encontrada entre los dos patrones fue buena con índice Kappa de 0,697.

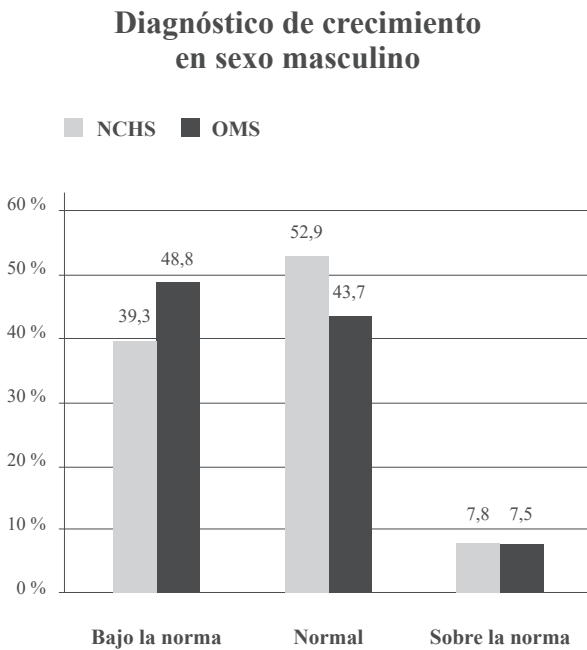


Fig. 2. Diagnóstico del crecimiento en el sexo masculino según patrón de la NCHS 1977 y patrón OMS 2006. Concordancia (kappa): 0,757.

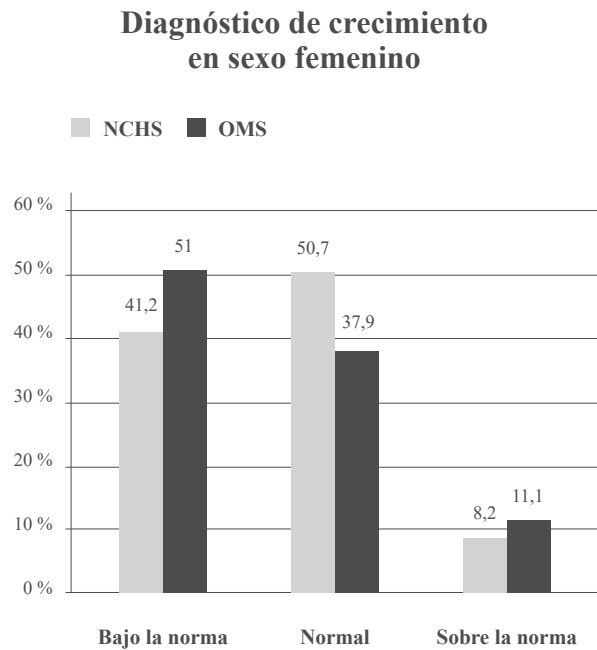


Fig. 3. Diagnóstico del crecimiento en el sexo femenino según patrón de la NCHS 1977 y patrón OMS 2006. Concordancia (kappa): 0,684.7.

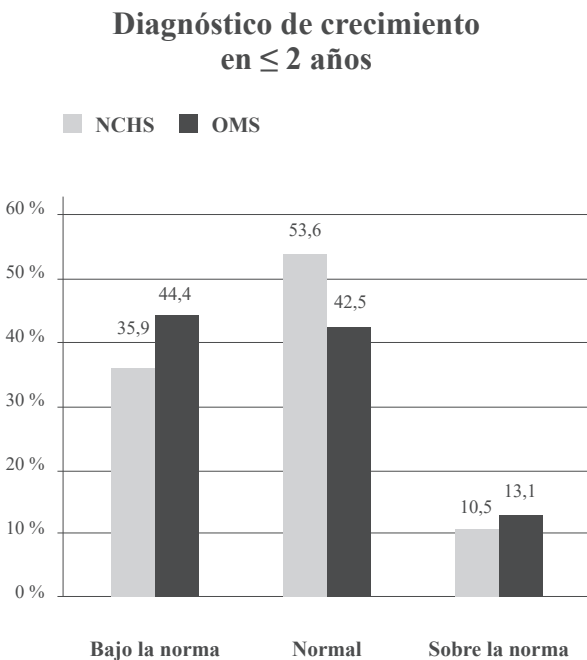


Fig. 4. Diagnóstico del crecimiento en ≤ 2 años según patrón de la NCHS 1977 y patrón OMS 2006. Concordancia (kappa): 0,729.

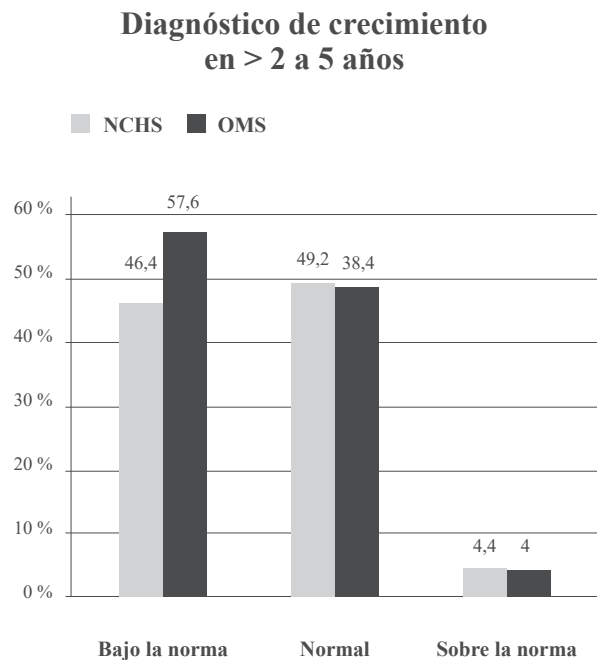


Fig. 5. Diagnóstico del crecimiento en > 2 a 5 años según patrón de la NCHS 1977 y patrón OMS 2006. Concordancia (kappa): 0,697.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran un comportamiento similar a los reportados por la literatura disponible, donde los patrones de la OMS detectan con mayor frecuencia las alteraciones del crecimiento que los de NCHS. La media de talla encontrada fue de $81,25 \pm 14,16$ cm para los masculinos y $79,52 \pm 13,94$ cm para los femeninos, similares a los de Benjumea-Rincón y col²⁶, quienes realizaron un estudio en 2598 niños indígenas de Colombia menores de 5 años, reportando una talla promedio de $83,9 \pm 13,8$ cm para la población masculina y de $82,2 \pm 13,9$ cm para la femenina. En Chile, González y col²⁷, en 982 niños y niñas menores de 5 años, reportaron una talla promedio de $86,21 \pm 16,21$ para hombres y $86,21 \pm 16,21$ para mujeres. Aunque los resultados de estas investigaciones son comparables, se observa un menor promedio de talla para ambos sexos en la población venezolana con relación a grupos similares en otros países de Latinoamérica, lo que podría sugerir que la crisis socioeconómica ha afectado negativamente su crecimiento, y considerando que las investigaciones refieren que la TB se asocia a retraso en el desarrollo psicomotor y a deserción escolar²⁸, esta situación representa una amenaza para el potencial intelectual de la nación.

Al estudiar el diagnóstico de crecimiento, se evidencia que el patrón de la OMS capta más niños con TB, y que la concordancia entre los patrones es buena, al igual que lo reportado por otros estudios como Velázquez y col en Colombia²³, donde los patrones mostraron alta concordancia ($k=0,866$); aun así, del total de niños clasificados con normalidad por NCHS, 10,4% se clasificaron con retraso del crecimiento según OMS. Así mismo, en Brasil, Bagni y col²⁹, en 646 niños de 12 a 60 meses que asistían a guarderías, también encontraron concordancia buena ($k=0,74$), sin embargo las frecuencias de los déficits de T/E fueron subestimados cuando se aplicaron las curvas NCHS y CDC. También Saha y col³⁰ en Bangladesh, siguieron a 1343 lactantes y niños pequeños amamantados en zonas rurales, evaluaron y compararon el crecimiento utilizando

los patrones OMS y NCHS, con tasas de retraso de crecimiento para OMS más altos.

En relación a los hallazgos de mayor porcentaje de niños con diagnóstico de talla normal por NCHS coincide con lo reportado por Nuruddin y col³¹, en Pakistán, ya que tienen menos niños con talla comprometida con patrones NCHS, corroborando que con los estándares de la OMS hay mayor prevalencia de TB, y poca diferencia en el diagnóstico sobre la norma.

Las concordancias encontradas entre los patrones OMS y NCHS con el indicador T/E diferenciada por sexo, dio como resultado una concordancia buena, siendo discretamente más alta en el grupo masculino (índice $k=0,75$) en relación al femenino ($k=0,684$) coincidiendo con lo señalado por Benjumea y col²² en Caldas Colombia, quienes encontraron un índice $k=0,854$ en la población femenina y $k=0,899$ en la población masculina, ambas con concordancias muy buenas. El diagnóstico de bajo la norma en ambas referencias, puede inferirse en parte a la desnutrición emergente continua, de instalación lenta, que se viene gestando en Venezuela, con una reagudización en los últimos 2 años; es de resaltar que la desnutrición se registra un poco más elevada en niños (13,4%) que en niñas (11,2%), lo que puede explicar el leve incremento en el diagnóstico sobre la norma en el sexo femenino³².

Benjumea-Rincón y col²⁶, en otra población de estudio conformada por 2598 indígenas colombianos menores de cinco años, señaló que la prevalencia de déficit de talla fue superior al usar el patrón de la OMS, aumentó con la edad, fue mayor en los niños y en quienes residían en baja altitud (m.s.n.m.). La concordancia entre las dos referencias fue buena ($kappa \geq 0,688$, $p=0,000$) en los niños de ambos sexos y en todas las edades, al igual que esta investigación.

Con respecto al análisis de concordancia para la edad, esta fue buena para los menores de dos años ($k=0,729$), con una mayor clasificación de niños bajo la norma utilizando los estándares de la OMS

comparado con NCHS; cabe mencionar el estudio realizado por Julia³³ en 1374 niños menores de 2 años, donde la prevalencia de emaciación no cambió con la edad, pero el retraso en el crecimiento e insuficiencia ponderal aumentaron de manera constante con la edad.

González y col²⁷ en 982 niños chilenos que asistían a un centro de salud familiar, encontraron que las diferencias entre los estándares OMS y NCHS fueron marcadamente significativas, demostrando OMS ser más exigente en longitud/talla, en especial para los niños menores de 48 meses. De Onís y col³⁴ demostraron que con el estándar de la OMS los niños son en promedio, más altos que con el patrón de NCHS.

En relación a los pacientes sobre la norma en este grupo de edad, el porcentaje es discretamente más elevado con el patrón OMS. Martínez y Fuentes³⁵ en México, en 93 niños menores de cinco años, encontraron una disminución en la estimación de bajo peso/talla baja en todos los grupos de edad, con aumento en los diagnósticos de sobrepeso/talla alta, no siendo esto del todo concordante con la premisa dada por la OMS. Nuestros resultados coinciden con el estudio publicado por Sepúlveda y col³⁶ en una población colombiana, que reporta mayor prevalencia de sobrepeso con los parámetros de la OMS, este patrón permite detectar tempranamente aquellos procesos de malnutrición por exceso.

En los niños mayores de dos años se mantiene buena concordancia entre los patrones ($k=0,697$ y mayor representación de los sujetos bajo la norma, clasificados por OMS, como lo señalan los diferentes reportes de la literatura^{25,28,29}. En el estudio de Pajuelo y col³⁷ en Perú, en 219 niños de ambos géneros entre los 2 a 5 años, y 1141 niñas y adolescentes de 9 a 17 años, la desnutrición crónica se encontró con una prevalencia de 1,8% (NCHS) y 5,9% (OMS) y para la obesidad, 4,6% (NCHS) y 9,1% (OMS), los resultados son diferentes en función de la referencia que se utilice, y la referencia de la OMS identifica mayor prevalencia de desnutrición crónica y de obesidad en el grupo de preescolares. Lo mismo sucede para el grupo de niñas y adolescentes en lo que se refiere al

sobrepeso y obesidad. Los autores reafirman que las diferencias encontradas responden a un criterio estadístico más que a un criterio biológico.

Al estudiar el diagnóstico de crecimiento según el indicador T/E se observa una prevalencia alta para las alteraciones por déficit (grupo bajo la norma) con la aplicación de ambos patrones de referencia, 38,8% para NCHS y 49,9% para OMS, lo que es significativamente mayor que lo descrito por Azpúrua y col³⁸ en el año 2020, quienes estudiaron la prevalencia de TB, incluyendo un total de 16.155 niños de escuelas municipales, comedores comunitarios y jornadas comunitarias en áreas vulnerables de 9 estados de Venezuela durante el año 2019, utilizando las referencias de la OMS; la prevalencia observada de TB en niños menores de 5 años fue de 20,38%, mitad de lo encontrado en nuestra investigación, mientras que la de los mayores de 5 años fue de 12,83%. Si bien no son representativos de la población venezolana, sí encienden alarma sobre lo que está ocurriendo.

Considerando la escasa literatura sobre la comparación de los patrones de NCHS y OMS, Bagni y col²⁹ refieren la necesidad de reforzar la evaluación de los preescolares con los estándares de OMS, ya que esto favorecería el diagnóstico precoz de trastornos nutricionales, además de la toma de decisiones en salud pública. En tanto, otros como Benjumea y col²², afirman que la elección y adopción de los patrones de comparación debe basarse en evidencias objetivas sobre su capacidad para detectar población con alteraciones del crecimiento, y que hasta ahora, no hay argumento estadístico para proponer el cambio de las referencias del NCHS por los patrones de T/E de la OMS; plantean que se debe contar con referencias para todos los indicadores antropométricos desde el nacimiento hasta la adolescencia con el mismo origen y diseño metodológico. Otra de las razones son las características del patrón de OMS, en relación a que se elaboraron en población alimentada exclusivamente con leche materna durante seis meses y con acceso a servicios de salud, entre otros elementos del diseño, no correspondiendo a las características de la mayoría de los países latinoamericanos.

De acuerdo con los resultados de este estudio, se concluye que la talla promedio encontrada en este grupo de niños de Mérida, Venezuela, fue menor a la reportada en investigaciones similares en Latinoamérica. Aunque la concordancia observada fue buena, los patrones OMS diagnostican con mayor frecuencia las alteraciones por déficit en el crecimiento que los propuestos por la NCHS.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sguassero Y, Moyano C, Aronna A, Fain H, Orellano A, Carroli B. Validación clínica de los nuevos estándares de crecimiento de la OMS: análisis de los resultados antropométricos en niños de 0 a 5 años de la ciudad de Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:198-204.
- Castañeda C. La antropometría en la infancia: su valor. *Rev Uniandes Cienc Salud* 2018;1:28-37.
- Rojas M. Aspectos prácticos de la antropometría en pediatría. *Paediatrica* 2000;3:22-26.
- Montesinos H. Crecimiento y antropometría: aplicación clínica. *Acta Pediatr* 2014;352:159-165.
- Atalah E. Una nueva referencia internacional de crecimiento infantil. *Rev Chil Pediatr* 2007;78:186-192.
- Gómez-Campos R, Arruda M, Luarte-Rocha C, Urra Albornoz C, Almonacid A, Cossio-Bolaños M. Enfoque teórico del crecimiento físico de niños y adolescentes. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2016;20:244-253.
- Sánchez-González E, Carrascosa-Lezcano A, Fernández-García J, Ferrández-Longás A, López de Lara D, López-Siguero J. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:193.e1-193.e16.
- Vélez C, Giraldo A. Instrumentos para la evaluación de la atención primaria de salud: una revisión narrativa. *Enferm Glob* 2015;14:328-341.
- Camacho-Camargo N, Molina-Viana Z. Actualizar el patrón de crecimiento de referencia nacional: ¿una realidad necesaria?. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010;8:1.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un comité de expertos de la OMS. Ginebra, 1995. Accesado en noviembre 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42132>.
- Torres-Páez F, Camacho-Camargo N, Cicchetti R, Paoli M. Estudio comparativo de las curvas de crecimiento NCHS y OMS en la evaluación del estado nutricional en niños menores de 5 años. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2021;19:149-161.
- National Center for Health Statistics. Growth curves for children birth to 18 years: United States Department of Health Education and Welfare, Vital and Health Statistics; 1977 Series 11. Nb.165.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Patrones de crecimiento infantil de la OMS. Métodos y desarrollo. Suiza, 2008. Accesado en octubre 2020. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/tr_summary_spanish_rev.pdf.
- De Onis M, Onyango A, Broeck JV, Chumlea C, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25:S27-36.
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva 2006. Accesado en octubre 2021. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/publications>.
- OMS. Los nuevos patrones de crecimiento infantil de la OMS. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2007;9:339-350.
- Méndez Castellano H (Editor). Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Tomos I- III. Caracas 1996; 1279 p.
- López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macías- Tomei C. Crecimiento físico y maduración. En: Méndez Castellano H (Editor). Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Tomo II. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Caracas 1996a; pp. 407-846.
- Méndez Castellano H, López Blanco M, Landaeta Jiménez M, González Tineo A, Pereira I. Estudio Transversal de Caracas. *Arch Venez Puer Ped* 1986;49:111-155.
- López-Blanco M, Macías-Tomei C, Mariño-Elizondo M, Rojas-Loyola G. Evaluación del crecimiento, la maduración y el estado nutricional en atención primaria y secundaria. *Arch Ven Puer Ped* 2018;81:56-64.
- López-Blanco M, Macías-Tomei C, Mariño-Elizondo M, Rojas-Loyola G. Crecimiento, desarrollo y estado nutricional de los niños desde la etapa prenatal hasta los 23 meses. *Arch Ven Puer Ped* 2020;83:Suppl4:S35-S44.
- Benjumea M, Rueda A, Rodríguez M. Concordancia en la talla para la edad entre diferentes referencias de crecimiento. Caldas, Colombia 2006-2009. *Rev Esp Salud Pública* 2012;86:393-407.
- Velásquez C, Bermúdez J, Echeverri C, Estrada A. Clasificación de niños colombianos con desnutrición según la referencia NCHS o el estándar OMS. *ALAN* 2011;61:353-360.
- Silveria C, Beghetto M, Carvalho P, Mello E. Comparison of NCHS, CDC and WHO growth charts in the nutritional assessment of hospitalized children up to five years old. *Nutr Hosp* 2011;26:465-471.
- Weiner JS, Lourie JA. Human biology: a guide to field methods. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1969. IBP Handbook No. 9. Accesado

- en enero 2021. Disponible en: <https://www.scrip.org/%28S%28lz5mqp453edsnp55rrgjet55%29%29/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2671281>.
26. Benjumea-Rincón M, Parra-Sánchez J, Ocampo-Téllez P. Concordancia en la talla para la edad entre referencias NCHS y OMS en indígenas colombianos. *Rev Salud Pública* 2016;18:503-515.
 27. González M, Pino J. Estudio comparativo de las curvas de crecimiento NCHS/OMS: evaluación del estado nutricional e implicancias en un centro de salud familiar. *Rev Chil Nutr* 2010;3:169-177.
 28. Wolde T, Belachew T. Chronic undernutrition (stunting) is detrimental to academic performance among primary schools of adolescent children: a randomized cross sectional survey in Southern Ethiopia. *BMC Res Notes* 2019;12:142. doi: 10.1186/s13104-019-4160-0.
 29. Bagni U, Raggio R, da Veiga G. Distortions in child nutritional diagnosis related to the use of multiple growth charts in a developing country. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:544-552.
 30. Saha K, Frongillo E, Alam D, Arifeen S, Persson L, Rasmussen M. Use of the new World Health Organization child growth standards to describe longitudinal growth of breastfed rural Bangladeshi infants and young children. *Food Nutr Bull* 2009;30:137-144.
 31. Nuruddin R, Kin Lim M, Hadden W, Azam I. Comparison of estimates of under-nutrition for pre-school rural Pakistani children based on the WHO standard and the National Center for Health Statistics (NCHS) reference. *Public Health Nutr* 2009;12:716-722.
 32. Cáritas de Venezuela. Monitoreo de la situación nutricional en niños menores de 5 años. Venezuela, Distrito Capital, Vargas, Miranda y Zulia. Abril – Julio 2018. Accesado en noviembre 2021. Disponible en: [https://www.slan.org.ve/descargas/Tercer-Boletin-Saman-Abril-Julio-2018 -Caritas-de-Venezuela](https://www.slan.org.ve/descargas/Tercer-Boletin-Saman-Abril-Julio-2018-Caritas-de-Venezuela).
 33. Julia M. Adoption of the WHO Child Growth Standards to classify Indonesian children under 2 years of age according to nutrition status: stronger indication for nutritional intervention. *Food Nutr Bull* 2009;30:254-259.
 34. de Onís M, Onyango A, Borghi, E, Siyam A, Nashida C, Siekmanna J. Elaboración de un patrón OMS de crecimiento de escolares y adolescentes. *Bull World Health Organization* 2007;85:660-667.
 35. Martínez R, Fuentes M. Contraste entre los patrones de crecimiento NCHS y los nuevos patrones OMS para la población mexicana menor de 5 años en un centro de salud. Diferencia en las estimaciones. *Rev Med Invest* 2013;1:74-79.
 36. Sepúlveda C, Ladino L. Comparación de la clasificación antropométrica de cien niños entre los 2-18 años, según los estándares de crecimiento de la OMS 2006-2007 y las tablas de NCHS/CDC 2000. *Revista Gastrohnp* 2011;13:10-16.
 37. Pajuelo J, Medrano M. El uso de diferentes poblaciones referenciales en el diagnóstico de los principales problemas nutricionales en niños y adolescentes. *An Fac Med* 2009;70:193-198.
 38. Azpurúa L, Mujica JR. Prevalencia de talla baja en niños y adolescentes de nueve entidades federales de Venezuela.

Rev Digit Postgrado 2020;9:e230. doi: 10.37910/RDP.2020.9.3.e230.

PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIAS EN CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA.

Marcos M. Lima-Martínez^{1,2}, Gabriel Cárdenas², Osiris Morales², Mariela Paoli³, Briggytte González⁴, Amilcairy Arciniegas⁴, Javier Páez⁴, María Carolina Muñoz².

¹Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición. Anexo Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar, Venezuela.

²Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela. ³Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. ⁴Laboratorio Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 40-47

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de dislipidemias en Ciudad Bolívar, capital del Estado Bolívar, Venezuela, ya que no existe ningún estudio al respecto en la región sur de Venezuela.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo que incluyó 320 sujetos entre 18-70 años procedentes de todas las parroquias urbanas de Ciudad Bolívar. Se obtuvieron medidas antropométricas y bioquímicas (lípidos plasmáticos) de los participantes. Las dislipidemias se definieron por el Colegio Americano de Endocrinólogos Clínicos (AACE/ACE) 2017.

Resultados: Se evaluaron 320 sujetos, 73,1% de sexo femenino y una edad promedio de 48,1±14,4 años. La dislipidemia en general se presentó en el 26,3% de los participantes, y el tipo con mayor prevalencia fue la hipertrigliceridemia (21,6%), seguida de la hipercolesterolemia (17,8%) y del LDL-c elevado (14,4%). Al comparar la prevalencia de dislipidemias según género se observó que la hipercolesterolemia ($p=0,006$; OR: 3,07) y el LDL-c elevado ($p=0,008$; OR:3,44) fueron más frecuentes en mujeres, y mostraron un riesgo 3 veces mayor de presentarlas. Además, la hipertrigliceridemia ($p=0,0001$; OR: 3,04), la hipercolesterolemia ($p=0,0001$; OR:4,55) y el LDL-c elevado ($p=0,0001$; OR:4,55) fueron más frecuentes, y tuvieron un riesgo de presentación 3 a 4 veces mayor en los sujetos mayores de 45 años.

Conclusión: En esta muestra de la población adulta de Ciudad Bolívar se encontró una elevada prevalencia de dislipidemias. La hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia constituyeron las alteraciones lipídicas más frecuentes.

Palabras clave: Dislipidemias; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; Venezuela.

PREVALENCE OF DYSLIPIDEMIAS IN CIUDAD BOLIVAR, VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of dyslipidemias in Ciudad Bolívar, capital of Bolívar state, Venezuela, since there is no study in this regard in the southern region of Venezuela.

Methods: An observational, descriptive study was carried out that included 320 subjects between 18-70 years of age from all the urban parishes of Ciudad Bolívar. Anthropometric and biochemical measurements (plasma

Artículo recibido en: enero 2023. Aceptado para publicación en: febrero 2023.

Dirigir correspondencia a: Marcos M. Lima-Martínez. Email: marcoslimamedical@hotmail.com

lipids) were obtained from the participants. Dyslipidemias were defined by the American College of Clinical Endocrinologists (AACE / ACE) 2017.

Results: Three hundred and twenty subjects (n=320) were evaluated, 73.1% female and an average age of 48.1 ± 14.4 years. Dyslipidemia in general appeared in 26.3% of the participants, and the type with the highest prevalence was hypertriglyceridemia (21.6%), followed by hypercholesterolemia (17.8%) and elevated LDL-c (14.4%). When comparing the prevalence of dyslipidemias according to gender, it was determined that hypercholesterolemia ($p=0.006$; OR: 3.07) and elevated LDL-c ($p=0.008$; OR: 3.44) were more frequent in women, and they registered 3 times greater risk of presenting them. Furthermore, hypertriglyceridemia ($p=0.0001$; OR: 3.04), hypercholesterolemia ($p=0.0001$; OR: 4.55) and elevated LDL-c ($p=0.0001$; OR: 4.55) were more frequent, and had a 3-4 times higher risk of presentation in subjects older than 45 years.

Conclusion: In this sample of the adult population of Ciudad Bolívar, a high prevalence of dyslipidemia was found. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia were the most frequent lipid alterations.

Keywords: Dyslipidemias; hypertriglyceridemia; hypercholesterolemia; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 17,9 millones de personas murieron por enfermedad cardiovascular en el año 2016, representando el 31% de todas las muertes globales¹. De esas muertes, el 85% ocurrieron debido a infarto agudo al miocardio y enfermedad cerebrovascular¹. En Venezuela, el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) reportó 34.672 muertes (21,39%) debido a enfermedad cardiovascular en el 2014 y de ellas 26.837 defunciones (16,55%) fueron por cardiopatía isquémica, siendo ésta la principal causa de mortalidad en el país².

Las dislipidemias son un grupo heterogéneo de enfermedades multifactoriales y constituyen el principal determinante del riesgo cardiovascular³. Factores tanto genéticos como ambientales interactúan para modificar los niveles lipídicos de una persona y de una población. La prevalencia de dislipidemia varía entre países e incluso dentro del mismo país a lo largo de los años. Algunos países han mostrado una disminución significativa en sus concentraciones plasmáticas de lípidos, lo cual se ha asociado a una reducción en el número de muertes por causa cardiovascular en las últimas dos décadas³. Por tanto, la evaluación periódica de los niveles lipídicos de una población es necesaria

para diseñar programas de prevención, educación y reducción del riesgo cardiovascular.

En Venezuela, pocos estudios han evaluado la prevalencia de dislipidemias⁴. En Barquisimeto, localizado en el Occidente del país, se evaluaron 1848 adultos como parte del estudio CARMELA (acrónimo en inglés de *Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*) evidenciando la menor prevalencia de hipercolesterolemia observada en Latinoamérica (5,7%)⁵. Por su parte, en 3108 adultos del Estado Zulia se demostró una prevalencia de dislipidemia aterogénica de 24,1%, siendo éste número mayor en hombres que en mujeres e incrementando con la edad⁶. Recientemente, se evaluaron 1320 sujetos pertenecientes a 3 regiones de Venezuela (Lara, Mérida y Distrito Capital) observando que los bajos niveles de colesterol transportado por lipoproteína de alta densidad (HDL-c) fue frecuente (58,6%) en los sujetos evaluados⁷. Hasta donde tenemos conocimiento no existe ningún estudio previo que haya evaluado la prevalencia de dislipidemias en la región sur del país, por tanto este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de dislipidemias en Ciudad Bolívar, capital del estado Bolívar en Venezuela. La información obtenida nos brindará conocimiento epidemiológico y podrá ser empleada en el diseño de programas nacionales o regionales tendientes a reducir el riesgo cardiovascular en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: en base a los objetivos propuestos, se diseñó un estudio observacional descriptivo.

Universo y muestra: el universo está representado por un total de 203.190 habitantes con edades comprendidas entre 18-70 años en Ciudad Bolívar. Se realizaron invitaciones abiertas para participar en jornadas de despistaje de factores de riesgo cardiometabólico en las 6 parroquias urbanas de la ciudad (figura 1). Se incluyeron sujetos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 70 años que asistieron voluntariamente con ayuno no menor de 8 horas y que expresaron su deseo de participar en el estudio. No se admitieron mujeres embarazadas o personas con alguna discapacidad motora o psíquica.

Procedimiento: una vez realizada la selección de los participantes, se le entregó a cada sujeto el consentimiento informado donde se explican de forma detallada las características del estudio, forma de participación, beneficios y posibles efectos adversos derivados del mismo. La información se recogió en una ficha especialmente

diseñada para tal fin acorde a los objetivos propuestos en el estudio.

Se realizó una evaluación clínica que incluyó una breve anamnesis con el fin de conocer datos demográficos como edad, sexo y procedencia. El peso y la talla se obtuvieron con los sujetos en ayuna y vistiendo sólo su ropa interior. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso dividido entre la talla al cuadrado. La circunferencia abdominal (CA) se midió con los sujetos de pie, a nivel de una línea media entre el borde inferior de la última costilla y las crestas ilíacas, y se expresó en centímetros. La presión arterial se determinó en el brazo derecho, después de 10 minutos de reposo en posición sentada, por método auscultatorio, con un tensiómetro de mercurio estándar.

Con ayuno no menor a 8 horas, se obtuvieron 5 cc de sangre de la vena antecubital para la determinación de lípidos sanguíneos (colesterol total, triglicéridos y HDL-c) por métodos enzimáticos. El colesterol transportado por lipoproteína de baja densidad (LDL-c) se estimó a través de la ecuación de Friedewald, donde $LDL-c = \text{Colesterol total} - [\text{HDL-c} + (\text{Triglicéridos}/5)]$.

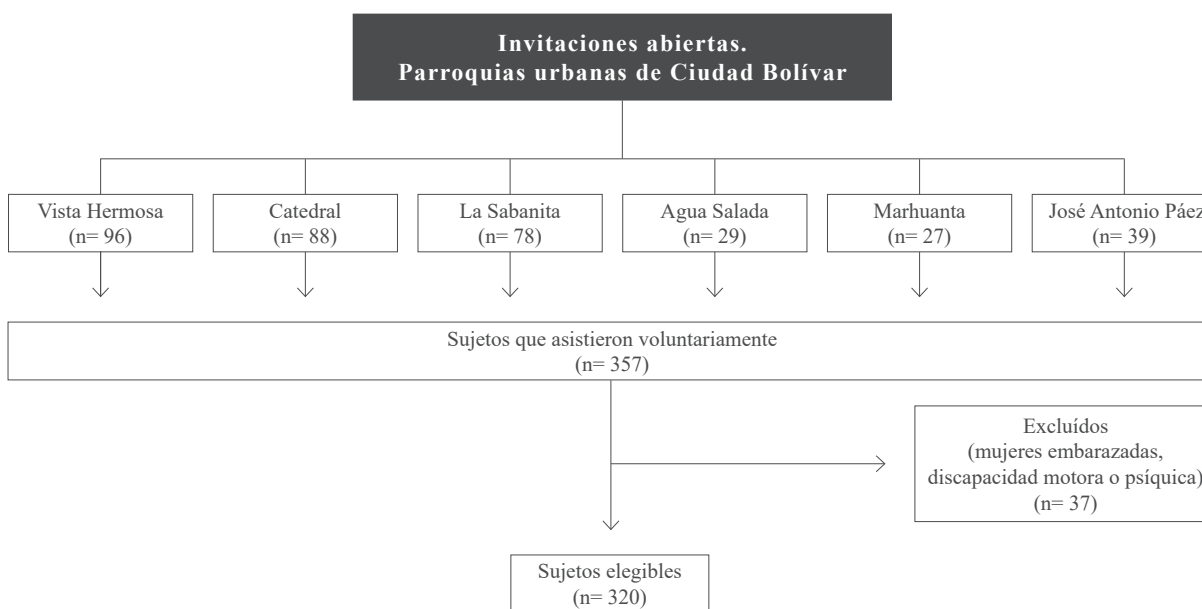


Fig. 1. Selección de la muestra.

Las variables fueron categorizadas de la siguiente manera: Las dislipidemias se definieron acorde al consenso del Colegio Americano de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (AACE/ACE) 2017⁸ como Hipercolesterolemia: colesterol total ≥ 200 mg/dL, LDL-c elevado: LDL-c ≥ 130 mg/dL, Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dL, Hipoalfalipoproteinemia: HDL-c < 40 mg/dL y Dislipidemia aterogénica: triglicéridos ≥ 150 mg/dL más HDL-c < 40 mg/dL.

Análisis estadístico: las variables continuas se presentan en media \pm desviación estándar y las variables categóricas en número absoluto y porcentaje. Se utilizó el test chi cuadrado para determinar la asociación entre variables categóricas, y cuando fue pertinente se calculó el odds ratio. Para conocer la distribución de las variables continuas se aplicó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para determinar la diferencia entre los promedios de las variables continuas se aplicó la prueba t de student para datos independientes a aquellas variables con una distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney para aquellas con una distribución di-

ferente a la normal. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 20.0 para Windows y se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características generales de los sujetos incluidos en el estudio. Se evaluaron un total de 320 sujetos, 73,1% de sexo femenino y 26,9% de masculino y una edad promedio de $48,1 \pm 14,4$ años, siendo el promedio de edad significativamente mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,05$). Las mujeres presentaron un mayor número de sujetos con edad ≤ 45 años, con obesidad y con familiares con hipertensión arterial, que los hombres ($p < 0,05$).

En la tabla II se presentan los valores promedio de lípidos sanguíneos en los participantes. Las mujeres presentaron valores más elevados de colesterol total y LDL-c que los hombres ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas en la concentración plasmática de triglicéridos y HDL-c entre los grupos.

Tabla I. Características generales de los participantes.

Variables	Masculino n = 86 (26,9)	Femenino n = 234 (73,1)	Total n = 320
Edad (años)	50,9 \pm 14,2	47,0 \pm 14,3*	48,1 \pm 14,4
Menor e igual 45 años	25 (29,1)	105 (44,9)*	130 (40,6)
Mayor 45 años	61 (70,9)	129 (55,1)	190 (59,4)
Estado Nutricional			
Bajo peso	10 (11,6)	24 (10,3)	34 (10,6)
Normopeso	41 (47,7)	105 (44,9)	146 (45,6)
Sobrepeso	28 (32,6)	63 (26,9)	91 (28,4)
Obesidad	7 (8,1)	42 (17,9)*	49 (15,3)
Hipertensión Arterial	39 (45,3)	83 (35,5)	122 (38,1)
Presión Arterial Normal-Alta	11 (12,8)	27 (11,5)	38 (11,9)
Familiares con Hipertensión	61 (70,9)	192 (82,1)*	253 (79,1)
Familiares con Diabetes	37 (43,0)	116 (49,6)	153 (47,8)
Familiares con Infarto del Miocardio	40 (46,5)	111 (47,4)	151 (47,2)
Familiares con Dislipidemia	37 (43,0)	118 (50,4)	155 (48,4)

Datos presentados en $X \pm DE$ o en n (%). * $p < 0,05$.

Tabla II. Valores promedio de lípidos sanguíneos en los participantes según sexo.

VARIABLES	Masculino n = 86	Femenino n = 234	Total n = 320
Triglicéridos (mg/dL)	114,8 ± 45,3	122,0 ± 51,0	120,1 ± 49,6
Colesterol Total (mg/dL)	158,1 ± 36,4	169,6 ± 40,7*	166,5 ± 39,9
LDL-c (mg/dL)	84,9 ± 33,7	96,1 ± 37,3*	93,1 ± 36,7
HDL-c (mg/dL)	49,7 ± 7,2	48,1 ± 7,5	48,6 ± 7,4

Datos presentados en X ± DE. * p < 0,05.

La dislipidemia en general se presentó en el 26,3% de los participantes, y el tipo de dislipidemia con mayor prevalencia fue la hipertrigliceridemia (21,6%), seguida de la hipercolesterolemia (17,8%) y del LDL-c elevado (14,4%), mientras que la menor prevalencia observada fue de la dislipidemia aterogénica (6,9%) (Figura 2).

Al comparar la prevalencia de dislipidemias según sexo (tabla III), se observó que la hipercolesterolemia (p= 0,006; OR:3,07) y el LDL-c elevado (p=0,008; OR:3,44) fueron más frecuentes en mujeres que en hombres, y mostraron un riesgo 3 veces mayor de presentarlas. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de

hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y dislipidemia aterogénica entre los grupos.

Por otra parte, al comparar la prevalencia de dislipidemia según grupos de edad (tabla IV), clasificados en ≤ 45 años (n=130; 40,6%) y > 45 años (n=190; 59,4%), se observó que la hipertrigliceridemia (p=0,0001; OR:3,04), la hipercolesterolemia (p=0,0001; OR:4,55) y el LDL-c elevado (p=0,0001; OR:4,55) fueron más frecuentes, y tuvieron un riesgo de presentación 3 a 4 veces mayor, en los sujetos mayores de 45 años que en aquellos con edad ≤ 45 años. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia y dislipidemia aterogénica entre los grupos.

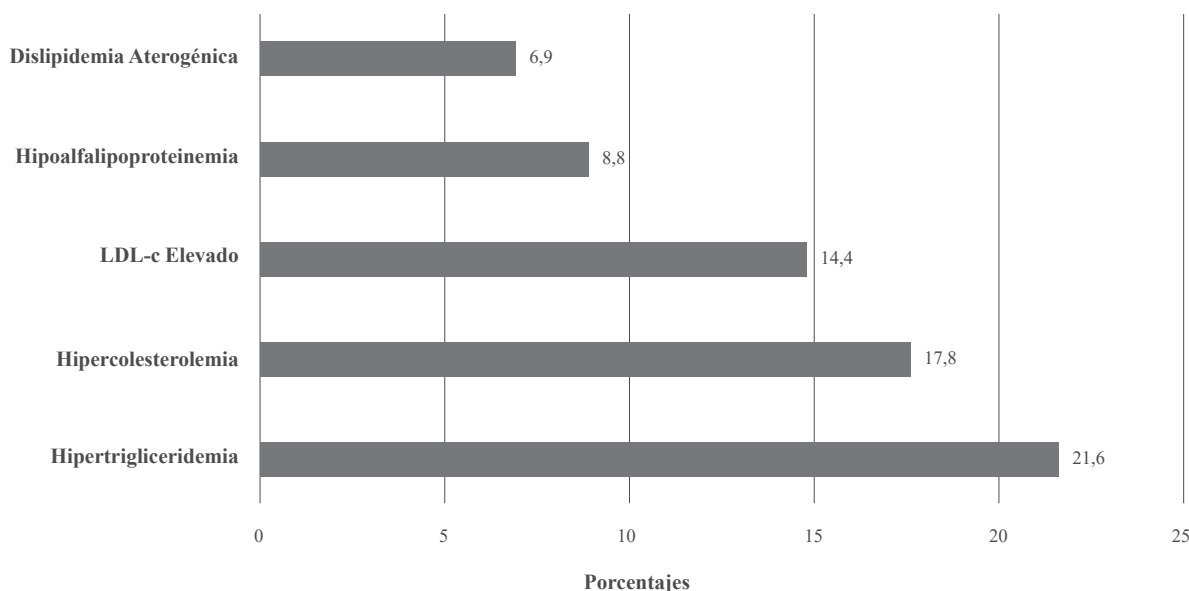
**Fig. 2.** Prevalencia de dislipidemias en Ciudad Bolívar, Venezuela. Porcentajes.

Tabla III. Prevalencia de dislipidemia según sexo.

Variables	Masculino n = 86	Femenino n = 234	Valor p; Odds ratio; IC 95%
Hipertrigliceridemia	14 (16,3)	55 (23,5)	NS
Hipercolesterolemia	7 (8,1)	50 (21,4)*	0,006; OR: 3,07 IC: 1,33-7,06
LDL-c Elevado	5 (5,8)	41 (17,5)*	0,008; OR: 3,44 IC: 1,31-9,02
Hipoalfalipoproteinemia	5 (5,8)	23 (9,8)	NS
Dislipidemia Aterogénica	3 (3,5)	19 (8,1)	NS

Datos presentados en n (%).

Tabla IV. Prevalencia de dislipidemia según grupos de edad.

Variables	Menor Igual 45 años n = 130 (40,6)	Mayor 45 años n = 190 (59,4)	Valor p; Odds ratio; IC 95%
Hipertrigliceridemia	15 (11,5)	54 (28,4)*	0,0001; OR: 3,04 IC: 1,63-5,68
Hipercolesterolemia	9 (6,9)	48 (25,3)*	0,0001; OR: 4,55 IC: 2,14-9,64
LDL-c Elevado	7 (5,4)	39 (20,5)*	0,0001; OR: 4,54 IC: 1,96-10,50
Hipoalfalipoproteinemia	10 (7,7)	18 (9,5)	NS
Dislipidemia Aterogénica	8 (6,2)	14 (7,4)	NS

Datos presentados en n (%).

Al evaluar la prevalencia de dislipidemia según el estado nutricional (tabla V), clasificados en bajo-normopeso (n=180; 56,3%) y sobrepeso-obesidad (n=140; 43,7%), se observó que los sujetos con sobrepeso-obesidad tuvieron mayor prevalencia y riesgo de hipertrigliceridemia (p=0,0001;

OR:3,63), de hipercolesterolemia (p=0,008; OR:2,19), de LDL-c elevado (p=0,004; OR:2,51) y de dislipidemia aterogénica (p=0,01; OR:2,97) que los sujetos bajo-normopeso. No se evidenció diferencia significativa en la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia entre los grupos.

Tabla V. Prevalencia de dislipidemia según estado nutricional.

Variables	Bajo-Normopeso n = 180 (56,3)	Sob-Obesidad n = 140 (43,7)	Valor p; Odds ratio; IC 95%
Hipertrigliceridemia	22 (12,2)	47 (33,6)*	0,0001; OR: 3,63 IC:2,06-6,40
Hipercolesterolemia	23 (12,8)	34 (24,3)*	0,008; OR: 2,19 IC: 1,22-3,93
LDL-c Elevado	17 (9,4)	29 (20,7)*	0,004; OR: 2,51 IC: 1,31-4,77
Hipoalfalipoproteinemia	11 (6,1)	17 (12,1)	NS
Dislipidemia Aterogénica	7 (3,9)	15 (10,7)*	0,01; OR: 2,97 IC: 1,18-7,49

Datos presentados en n (%).

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró una frecuencia de dislipidemia de 26,3%, la dislipidemia más frecuente en esta muestra de adultos de Ciudad Bolívar fue la hipertrigliceridemia (21,6%), seguida de la hipercolesterolemia (17,8%) y del LDL-c elevado (14,4%), mientras que la menor prevalencia observada fue de la dislipidemia aterogénica (6,9%). La hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y el LDL-c elevado fueron más frecuentes en los sujetos mayores de 45 años y las mujeres presentaron valores más elevados de colesterol total y LDL-c que los hombres.

La dislipidemia en general se presentó en el 26,3% de los participantes, lo cual coincide con lo observado en el Estado Zulia donde la prevalencia de dislipidemia fue también de 26%⁶, pero fue superior a la reportada en el estudio VEMSOLS que evaluó 3 regiones de Venezuela (Lara, Mérida y Distrito Capital) y la prevalencia fue de 13,5%⁷.

Estudios previos han demostrado una elevada prevalencia de hipertrigliceridemia en diferentes poblaciones de Venezuela, como Mérida (45%)⁹ y Zulia (32,3%)⁶, lo cual pudiera estar relacionado con los hábitos alimenticios del venezolano. La Encuesta Nacional sobre Condiciones de Vida en Venezuela (ENCOVI) reflejó que para el año 2017 la dieta de los venezolanos se centró predominantemente en el consumo de carbohidratos como arroz, maíz, harina, pan y tubérculos, con un bajo aporte de proteínas, frutas y vegetales¹⁰. Además, existe un elevado consumo de alcohol en la población lo que se asocia a mayor trigliceridemia¹¹.

La prevalencia de hipercolesterolemia (17,8%) observada en este estudio fue similar a la demostrada en 7 comunidades de la región capital del país quienes mostraron una prevalencia de hipercolesterolemia de 17,1%¹², pero fue más alta a la reportada en Barquisimeto (5,7%), Bogotá (12%), Lima (11,6%), Ciudad de México (16,4%) y Santiago de Chile (15,3%)⁵. Estos resultados demuestran que la hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo cardiovascular que debe ser

considerado al momento de planificar medidas de salud pública en la población venezolana.

Por su parte, el LDL-c elevado fue la tercera dislipidemia más frecuente en adultos de Ciudad Bolívar, aunque su prevalencia resultó inferior a la observada en otras poblaciones de Venezuela^{7,12}; sin embargo, un estudio realizado en sujetos de Ciudad Bolívar que acuden a una consulta de Endocrinología mostró una frecuencia de hipercolesterolemia familiar de aproximadamente 1:300¹³. Se destaca que la hipercolesterolemia y el LDL-c elevado fueron más frecuentes en mujeres que en hombres, lo cual pudiera deberse a que la prevalencia de obesidad fue significativamente mayor en mujeres.

Consistente con otros estudios, se evidenció que la prevalencia de dislipidemias se incrementa con la adiposidad^{6,7} y los sujetos con sobrepeso/obesidad tuvieron mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, LDL-c elevado y dislipidemia aterogénica que los sujetos normopeso. En sujetos obesos el incremento en la adiposidad visceral aumenta el flujo de ácidos grasos libres al hígado, promueve la formación de partículas de VLDL-c ricas en triglicéridos, el descenso del HDL-c y la producción de partículas de LDL-c pequeñas, densas y más aterogénicas¹⁴.

En este estudio, la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia fue baja (8,8%), lo cual contrasta con lo observado en otras poblaciones de Venezuela donde el HDL-c bajo ha sido incluso la dislipidemia más frecuente^{7,12}. Las razones de estas diferencias se desconocen, pero pudiera deberse en parte al punto de corte empleado para definir hipoalfalipoproteinemia. En el estudio VEMSOLS por ejemplo, se utilizaron los criterios del ATP III para definir HDL-c bajo (HDL-c < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), mientras que en este estudio se usaron los criterios de la AACE/ACE 2017 (HDL-c < 40 mg/dL para ambos sexos), de tal manera que un punto de corte más alto de HDL-c en mujeres pudiera incrementar el diagnóstico de hipoalfalipoproteinemia. De hecho, en el VEMSOLS aproximadamente 7 de cada 10 mujeres tuvieron HDL-c bajo, mientras

que la relación en hombres fue de 4 por cada 10 lo cual resultó estadísticamente significativo⁷. Además, resulta interesante que la media de HDL-c observada en la población del VEMSOLS fue similar a la obtenida en nuestro estudio ($45,9 \pm 10,9$ mg/dL vs. $48,6 \pm 7,4$ mg/dL).

A pesar de que este estudio tiene hallazgos de interés, deben señalarse algunas limitaciones: Primero, la muestra, aunque es representativa para la población de Ciudad Bolívar, no fue obtenida al azar y sus resultados no reflejan la prevalencia de dislipidemias en el resto del país. Segundo, no se evaluaron los hábitos nutricionales y tampoco el nivel de actividad física de los sujetos, lo cual habría sido útil para tratar de explicar la elevada prevalencia de hipertrigliceridemia o la baja prevalencia de alteración del HDL-c. Tercero, no se evaluó el consumo de medicamentos que potencialmente pudieran afectar los lípidos.

Con base en nuestros resultados, se concluye que la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el LDL-c elevado constituyen las alteraciones lipídicas más frecuentes en esta muestra de la población adulta de Ciudad Bolívar. Se recomienda evaluar el perfil lipídico al menos 1 vez al año e implementar estrategias tendientes a mejorar los hábitos nutricionales y de actividad física en esta población a fin de reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la localidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Cardiovascular diseases 2017. Consultado el 31 de diciembre de 2018. Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela Anuario de Mortalidad 2014. Consultado el 31 de diciembre del 2018. Disponible en: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/0By6RZhEqt4ajVXctVGhPcWlvS2s>.
- Rivas-Gomez B, Almada-Valdés P, Tussié-Luna MT, Aguilar-Salinas CA. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Rev Invest Clin* 2018;70:211-216.
- Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda MI, Marchetti A, Hegazi RA, Mechanick J. Transcultural diabetes nutrition algorithm (tDNA): Venezuelan application. *Nutrients* 2014;6:1333-1363.
- Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Aycaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
- Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmón G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risks factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in white, black, amerindian and mixed hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
- González-Rivas JP, Nieto-Martínez R, Brajkovich I, Ugel E, Rísquez A. Prevalence of dyslipidemias in three regions in Venezuela: The VEMSOLS study results. *Arq Bras Cardiol* 2018;110:30-35.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CH, Bell DSH, Mechanick J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
- Nieto-Martínez RE, González JP, García RJ, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en adultos del páramo del Estado Mérida y su relación con obesidad. Resultados preliminares del estudio VEMSOLS. *Avances Cardiol* 2011;31:193-200.
- Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta sobre condiciones de vida en Venezuela, 2017. Consultado el 26 de Enero de 2020. Disponible en: <https://encovi.ucab.edu.ve/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/ucv-ucab-usb-encovi-alimentacion-2017.pdf>.
- Pan American Health Organization. Harmful alcohol use is increasing in the Americas, 2015. Consultado el 26 de Enero de 2020. Disponible en : https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11116:2015-harmful-alcohol-use-increasing-americas&Itemid=135&lang=en 2015.
- Dávila Alcalá EL, Iglesias Fortes R, Piñero Gutiérrez FK, Rosales Pereira KA, de Jesús Henriques LC, De Oliveira Gomes DC, Ugel E, Durán M, González-Rivas JP, Marulanda MI; et al. Prevalencia de dislipidemias en la región capital. Resultados preliminares del estudio EVESCAM. *Med Interna (Caracas)* 2018;34:123-127.
- Lima-Martínez MM, Paoli M, Vázquez-Cárdenas A, Magaña-Torres MT, Guevara O, Muñoz MC, Parrilla-Alvarez A, Márquez Y, Medeiros A, Bourbon M. Frecuencia, aspectos clínicos y moleculares de la hipercolesterolemia familiar en una unidad de endocrinología de Ciudad Bolívar, Venezuela. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64 432-439.
- Aguirre-Urdaneta MA, Rojas-Quintero JJ, Lima-Martínez MM. Actividad física y síndrome metabólico: Citius-Altius-Fortius. *Av Diabetol* 2012;28:123-130.

CASO CLÍNICO

TIROIDITIS AGUDA POR NOCARDIOSIS DISEMINADA.

Ana Cristina Haiek¹, Julio César Moreno², María Gabriela Troncone¹, Ricardo Mendoza¹.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 48-53

RESUMEN

Objetivo: Describir las implicaciones clínicas y el tratamiento de la tiroiditis aguda por nocardiosis diseminada, enfermedad infecciosa que ocurre en pacientes inmunocomprometidos. La afección tiroidea se ha reportado sólo en 11 casos de la literatura.

Caso Clínico: Paciente masculino de 25 años quien presenta tos, fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso y aumento de volumen en región anterior del cuello desde hace tres meses. Es diagnosticado con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), inicia terapia antiretroviral, y por persistir sintomatología es ingresado para su estudio. Paciente caquéctico con palidez cutáneo mucosa y nódulos indurados, eritematosos en cuero cabelludo, tiroides visible a expensas del lóbulo tiroideo derecho, aumentada de consistencia, superficie irregular, no dolorosa, ruidos respiratorios disminuidos en base derecha. Los exámenes de laboratorio evidencian leucocitosis, neutrofilia, anemia severa y conteo bajo de CD4; la radiografía de tórax muestra un patrón reticulonodular bilateral; el ultrasonido tiroideo reporta lóbulo tiroideo derecho ocupado en su totalidad por imagen heterogénea, hipoeoica, con vascularidad central y periférica, que irrumpe cápsula e infiltra plano muscular adyacente. La PCR de esputo identifica *Nocardia farcinica*. Se inicia tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol evidenciando franca mejoría clínica.

Conclusión: Aunque es un patógeno infrecuente, *Nocardia farcinica* debe tenerse en cuenta en pacientes inmunocomprometidos que se presenten con infección pulmonar acompañada de abscesos en tejidos blando o afección del sistema nervioso central. La tiroiditis aguda por nocardiosis puede cursar de forma crónica o indolente por lo que se recomienda buscar activamente la localización tiroidea en casos de nocardiosis diseminada.

Palabras clave: Inmunocompromiso; sida; tiroiditis aguda; nocardia; nocardia farcinica.

ACUTE THYROIDITIS DUE TO DISSEMINATED NOCARDIOSIS.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical implications and the treatment of acute thyroiditis due to disseminated nocardiosis, an infectious disease that occurs mainly in immunocompromised patients. Thyroid involvement has been reported in only 11 cases in the literature.

Case Report: A 25-year-old male with cough, fever, diaphoresis, asthenia, weight loss and mass in the anterior region of the neck for the past three months. He is diagnosed with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and antiretroviral therapy was initiated. Due to persistent symptoms, hospital admission is decided. On physical examination, the patient looked pale, cachectic, with indurated and erythematous nodules on the scalp, visible thyroid at the expense of the right thyroid lobe, not painful, diminished breath sounds in the right base. Laboratory tests showed leukocytosis, neutrophilia, severe anemia and low CD4 count. The chest radiograph

Artículo recibido en: octubre 2022. Aceptado para publicación en: febrero 2023
Dirigir correspondencia a: Ana Cristina Haiek Diez. Email: haiekana@gmail.com

showed a bilateral reticulonodular pattern. Thyroid ultrasound reported right thyroid lobe completely occupied by heterogeneous hypoechoic image, with central and peripheral vascularization that infiltrates adjacent muscles. Sputum PCR identifies *Nocardia farcinica*. Treatment with trimethoprim sulfamethoxazole was started, showing clinical improvement.

Conclusions: Although it is a rare pathogen, *Nocardia farcinica* should be suspected in immunosuppressed hosts who presents with soft-tissue and/or brain abscesses in conjunction with current or recent subacute pulmonary infection. Acute thyroiditis due to nocardiosis can be chronic or indolent, so it is recommended to actively search for the thyroid location in cases of disseminated nocardiosis.

Key words: Immunosuppressed host; AIDS; acute thyroiditis; nocardia; nocardia farcinica.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el número de personas infectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Venezuela es entre 85.000 a 110.000, de los cuales el 60% recibe tratamiento con antiretrovirales¹. Personas con carga viral elevada y niveles bajos de linfocitos CD4, inmunocomprometidas, tienen un riesgo elevado de infecciones oportunistas. La nocardiosis es una enfermedad infecciosa, poco común, que ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos². La infección pulmonar es la más frecuente, aunque pueden ocurrir infecciones extra pulmonares, especialmente en el sistema nervioso central y tejidos blandos. La glándula tiroides es un lugar poco frecuente para la infección por *Nocardia*²⁻⁵. La afección tiroidea se ha reportado sólo en 11 casos de la literatura⁶. A continuación, se presenta un caso de nocardiosis diseminada complicada con tiroiditis aguda.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años de edad quien presenta tos seca de tres meses de evolución, concomitantemente, fiebre intermitente, diaforesis profusa a predominio nocturno, astenia, pérdida de 15 Kg de peso y aumento de volumen en región anterior del cuello, no doloroso y sin síntomas compresivos. Es diagnosticado con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) e inicia terapia antiretroviral con lamivudina, abacavir y dolutegravir. Al mes es hospitalizado en otra institución por complicaciones propias de SIDA: infección respiratoria baja de probable etiología granulomatosa por tuberculosis, candidiasis

orofaríngea y desgaste orgánico, recibe tratamiento con cefepime y fluconazol, siendo egresado con dosis profiláctica de trimetoprim/sulfametoxazol y azitromicina. Por persistencia de sintomatología acude al Hospital Vargas de Caracas donde se decide su ingreso.

Antecedente de hábito tabáquico acentuado, 5 paquetes-año, consumo diario de cannabis, heterosexual y promiscuo. Al examen físico el paciente luce en regulares condiciones generales, signos vitales dentro de la normalidad, caquéctico, índice de masa corporal de 16 kg/m². Palidez cutáneo mucosa, pérdida de grasa a nivel del área malar, presencia de nódulos indurados, eritematosos de 3 x 2 cm, en región parietal derecha y frontal del cuero cabelludo, acompañado de alopecia en dicha área. Mucosa oral húmeda, sin lesiones. Tiroides visible (2N) a expensas del lóbulo tiroideo derecho, aumentada de consistencia, superficie irregular, no dolorosa a la palpación, sin soplo, adenopatía en nivel III del lado izquierdo de 1,5 cm, no dolorosa. Ruidos respiratorios presentes disminuidos en base derecha y crepitantes aislados. Atrofia muscular en extremidades, resto de la exploración física no mostró hallazgos patológicos.

Sus exámenes de ingreso reportan hemoglobina: 4,7 gr/dl (13-18 gr/dl), hematocrito: 14,3% (40-50%), VCM: 77,9 fl (80-100), HCM: 25,5 pg (26-32), leucocitos: 22.570 x mm³ (5000-10.000), neutrófilos: 85,4% (50-60), linfocitos: 10,2% (20-40), plaquetas: 480.000 (140.000-450.000), VSG: 32 mm/h (0-15). Carga viral de VIH: 271 copias, recuento de linfocitos CD4: 160 cel/mm³ (884-1164). Pruebas tiroideas: TSH:

5,03 (0,3-4 mUI/ml), T4L: 0,85 (0,7-2 ng/ml) y anticuerpos antitiroperoxidasa negativos. En la radiografía de tórax se observa un patrón mixto: alvéolo- reticulonodular bilateral a predominio del campo pulmonar derecho con presencia de banda atelectásica (figura 1).



Fig. 1. Radiografía de Tórax: patrón mixto: alvéolo-reticulonodular bilateral a predominio del campo pulmonar derecho con presencia de banda atelectásica.

La tomografía de tórax reporta múltiples lesiones nodulares distribuidas de manera uniforme, presencia de cavernas con bordes engrosados en pulmón derecho y base del pulmón izquierdo con áreas de fibrosis pulmonar (figura 2). El ultrasonido tiroideo evidencia pérdida de la morfología habitual del lóbulo tiroideo derecho, ocupado en su totalidad por imagen heterogénea muy hipoeoica, con vascularización central y periférica, irrumpe cápsula e infiltra plano muscular adyacente de 66x55x52 mm, para un volumen de 48cc.

En la baciloscopia de esputo se aisló una micobacteria atípica sensible a amikacina, levofloxacina y linezolid, ésta se llevó para estudio PCR (reacción en cadena de la ADN polimerasa) para su identificación en el departamento de

micobacteria del Instituto de Biomedicina. En vista del resultado obtenido en muestra de esputo se decidió iniciar tratamiento con levofloxacina 750 mg VEV OD por 30 días, amikacina 1 gr VEV OD por 7 días y se administraron a su vez dos unidades de concentrado globular.

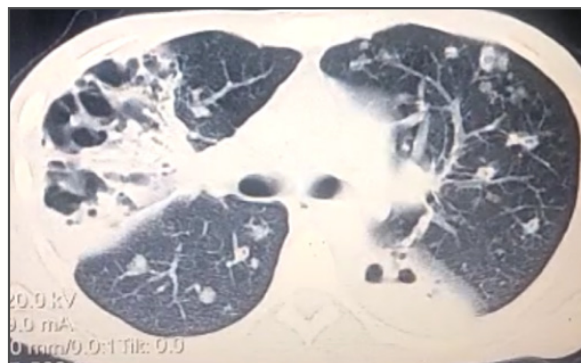


Fig. 2. Corte transversal de tomografía de tórax evidencia múltiples lesiones nodulares distribuidas de manera uniforme y presencia de cavernas con bordes engrosados en pulmón derecho.

A los cinco días de tratamiento se drena la lesión abscedada del cuero cabelludo, obteniéndose material purulento, cuyo cultivo fue negativo. Se realiza PAAF de tiroides, el estudio citológico reportó fondo purulento, abundantes histiocitos y células foliculares degeneradas, siendo el estudio de cultivo de igual manera negativo.

A la cuarta semana se recibe el resultado de la PCR donde fue aislada del esputo *Nocardia farcinica*, teniendo el diagnóstico definitivo de: Infección por VIH fase SIDA C3 complicada con Nocardiosis Diseminada: Infección Pulmonar, Celulitis Cutánea y Tiroiditis Aguda. Se inicia tratamiento con trimetropin sulfametoxazol 800/160 mg cada 8 horas por 6 meses y se omite levofloxacina.

La evolución del paciente fue satisfactoria, evidenciando mejoría clínica, aumento de 5 kg de peso. Los paraclínicos posterior a un mes de tratamiento reportan: hemoglobina: 9 gr/dl (13-18 gr/dl), hematocrito: 29% (40-50%), VCM: 88,6 fl

(80-100), HCM: 28,7 pg (26-32), leucocitos: 8000 x mm³ (5000-10.000), neutrófilos: 65% (50-60), linfocitos: 33% (20-40), plaquetas 400.000 x mm³ (140.000-450.000). La radiografía control reporta mejoría evidente con mínimas áreas de infiltrado alveolo-reticulonodular (figura 3) y el US tiroideo control evidencia una disminución del volumen del lóbulo tiroideo derecho a 48x26x30 mm para un volumen de 20 cc.



Fig. 3. Radiografía de Tórax mejoría significativa en comparación a la RX previa (figura 1).

DISCUSIÓN

La nocardiosis es una infección causada por un actinomiceto aeróbico grampositivo y parcialmente ácido-alcohol resistente, puede ser localizada o diseminada si afecta a más de dos órganos^{2,3}. Entre el 30% y el 85% de las infecciones por *Nocardia* afectan a pacientes inmunocomprometidos, siendo éstos patógenos oportunistas⁴. Comúnmente se introduce a través de las vías respiratorias⁴. Existen más de 90 especies descritas, siendo las más frecuentes y de importancia médica *Nocardia farcinica*, *Nocardia abscessus*, *Nocardia nova* y *Nocardia brasiliensis*^{5,7}. La infección por *Nocardia farcinica* ha demostrado ser tres veces más frecuente en hombres que en mujeres². El diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento adecuado es fundamental para la mejoría clínica

del paciente y disminuir la morbimortalidad de este tipo de infecciones.

La tiroiditis aguda, denominada también tiroiditis supurativa, es una entidad clínica poco frecuente, es una emergencia endocrinológica por ser potencialmente mortal, tiene una incidencia de 0,1-0,7% de las patologías tiroideas^{8,9}. La glándula tiroidea presenta una gran resistencia a la infección debido a características anatómicas y fisiológicas propias: tiene una ubicación anatómica aislada del resto de estructuras por su cápsula fibrosa, una gran vascularización, abundante drenaje linfático y una alta concentración intraglandular de yodo y peróxido de hidrógeno^{8,9}.

La presencia de enfermedad tiroidea preexistente, como tiroiditis linfocitaria crónica, bocio multinodular, cáncer de tiroides, anomalías congénitas como fístula del seno piriforme, así como personas inmunocomprometidas y de edad avanzada, se consideran factores de riesgo para su desarrollo⁸. En adultos, la vía de diseminación predominante es la hematogena o la linfática. Se presenta a menudo con dolor agudo en región anterior del cuello irradiado a faringe y/u oídos, aumento de volumen y eritema, puede haber fiebre, disfagia, disfonía y una glándula tiroidea sensible y dolorosa a la palpación. Se acompaña de leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular y, usualmente, no se encuentra afectada la función tiroidea^{8,10}.

La infección tiroidea por microorganismos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos tiende a ser crónica e insidiosa⁸, pudiendo ser asintomática o bien cursar con aumento de volumen no doloroso en región anterior del cuello⁶, tal y como ocurrió en el caso presentado. La ecografía es la prueba de imagen más útil para el diagnóstico de absceso tiroideo o tiroiditis aguda, el hallazgo más frecuente son las lesiones multifocales, heterogéneas, eco mixtas e hipoecoicas con márgenes mal definidos e hipervascularizadas al efecto doppler¹¹. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de tiroides para un examen citológico y cultivo de la muestra es el diagnóstico de elección para confirmar el patógeno responsable e iniciar el

tratamiento correcto⁸⁻¹⁰. En el caso presentado la PAAF de tiroides evidencia infiltrado inflamatorio, sin embargo, el cultivo fue negativo, esto pudo ser debido a que el paciente, para el momento del procedimiento, ya tenía varios días con antibioticoterapia.

En una revisión de los 11 casos reportados de tiroiditis por Nocardiosis⁶, todos los pacientes tenían infección diseminada que incluía afectación pulmonar y/o afección cerebral. La clínica de tiroiditis aguda fue asintomática en dos casos, se presentó como una masa cervical indolora en cuatro casos, dos pacientes refirieron síntomas de invasión local (disnea, disfagia y disfonía) y tres se presentaron con dolor agudo y fiebre. Sólo hubo un caso de tirotoxicosis. Los anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina no fueron detectados en ninguno de los pacientes. En todos los casos se evidenció una infección pulmonar previa o concomitante consistente con nocardiosis, por lo que la diseminación hacia tiroides, probablemente, fue por vía hematogena.

En los casos reportados de nocardiosis, los diagnósticos clínicos iniciales más frecuentes han sido: cáncer, infecciones por micobacterias o por *Pneumocystis carinii*, lo que demuestra la importancia de considerar la infección por nocardia en el diagnóstico diferencial^{2,5}, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con infección pulmonar y concomitantemente abscesos de tejidos blandos y/o afección del sistema nervioso central². La *Nocardia* es una bacteria ácido alcohol resistentes débil, ya que su pared celular contiene ácido micólico, al igual que las micobacterias, es por ello que en cultivos se puede confundir con micobacteria, en estos casos el diagnóstico definitivo es por biología molecular¹².

El trimetoprim/sulfametoxazol es el fármaco de elección para la mayoría de las infecciones por *Nocardia*, ya que tiene buena penetración en los tejidos y se puede administrar por vía oral^{2-7,13,14}. El tratamiento antibiótico debe prolongarse por el riesgo de recaída¹¹. Se recomiendan de 6 a 12 meses o más en pacientes inmunocomprometidos con nocardiosis diseminada o del sistema nervioso central^{6,12-13}.

CONCLUSIÓN

Aunque es un patógeno infrecuente, *Nocardia farcinica* debe tenerse en cuenta como causa de infección, especialmente en pacientes inmunocomprometidos que se presenten con infección pulmonar acompañada de abscesos en tejidos blando o afección del sistema nervioso central. La diseminación hematogena de este actinomiceto puede afectar la tiroides, ocasionando tiroiditis aguda, que en este tipo de pacientes puede cursar de forma crónica o indolente. Es recomendable buscar activamente la localización tiroidea en casos de sospecha de nocardiosis diseminada, para un diagnóstico y tratamiento precoz de la misma.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- UNAIDS. Country Venezuela. Data. Consultado el 26 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/regionscoun-tries/countries/venezuela>.
- Torres OH, Domingo P, Pericas R, Boiron P, Montiel JA, Vázquez G. Infection caused by *Nocardia farcinica*: case report and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:205-212. doi: 10.1007/s100960050460.
- Madeo MC, Maris Sacco NS, Stella MC, Videla E, Fernández Blanco G. Nocardiosis Diseminada. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016;44: 48-51.
- Su BA, Ko WC, Chuang YC, Tang HJ. Disseminated nocardiosis with thyroid involvement: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:238-240. doi: 10.1016/j.jmii.2011.01.021.
- Severo CB, Oliveira Fde M, Cunha L, Cantarelli V, Severo LC. Disseminated nocardiosis due to *Nocardia farcinica*: diagnosis by thyroid abscess culture. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:355-358. doi: 10.1590/s0036-46652005000600009.
- Esnault V, Wittnebel S, Pouillon M, Collarino R, Jauréguiberry S, Chachaty E, Gachot B, Wyplosz B. Thyroid nocardiosis: Case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13594. doi: 10.1111/tid.13594.
- Gutiérrez C, Céspedes A, Legarraga P, Morales P, Chanqueo L. Infección por *Nocardia cyriacigeorgica* en paciente con infección por VIH en etapa SIDA [Nocardia cyriacigeorgica infection in AIDS patient]. *Rev Chilena Infectol* 2020;37:322-326. Spanish. doi: 10.4067/s0716-10182020000300322.
- Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, Kloos RT. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010;20:247-255. doi: 10.1089/thy.2008.0146.

9. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-2655. doi: 10.1056/NEJMra021194.
10. Brent G, Weetman A. Hipotiroidismo y tiroiditis En: Shlomo Melmed. Williams. Tratado de Endocrinología. 13 Edición. Elsevier. 2017. Pp 416-448.
11. Yang GY, Zhao D, Zhang WZ, Meng J, Li J, Li XH, Wan HF. Role of ultrasound evaluation for the diagnosis and monitoring of thyroid tuberculosis: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;9:227-230. doi: 10.3892/ol.2014.2652.
12. Murray, Rosenthal y Pfaller. Microbiología Médica. 7ma Edición. 2013. Elsevier, España
13. Wu E, Bu Ali D, Sholl A, Kandil E. Suppurative thyroiditis due to nocardia in an immunocompromised patient. *AACE Clinical Case Rep* 2018;4:e213-e216. DOI:10.4158/ACCR-2017-0051.

TUMOR TRABECULAR HIALINIZANTE DE GLÁNDULA TIROIDES.

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmi³.

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 2023;21(1): 54-59

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de tumor trabecular hialinizante de glándula tiroides.

Caso clínico: Paciente femenina de 51 años quien consultó por presentar aumento de volumen de la región cervical izquierda de 8 meses de evolución. La exploración cervical mostró aumento de volumen la glándula tiroides a expensas del lóbulo izquierdo con tumoración firme, bien definida y no dolorosa que se desplazaba con la deglución. Las pruebas de función tiroidea fueron compatibles con estado eutiroideo. La ecografía mostró nódulo sólido en el lóbulo tiroideo izquierdo de 28 milímetros de diámetro aproximadamente con pequeñas linfadenopatías bilaterales. El resultado de la citología por aspiración con aguja fina demostró hallazgos sugestivos de carcinoma papilar de tiroides. Durante la intervención fue identificada la glándula tiroidea con parénquima granular rojo-púrpura. Se encontró lesión única en el lóbulo izquierdo encapsulada de aproximadamente 3 centímetros de diámetro. Se realizó tiroidectomía total. El diagnóstico anatomopatológico fue tumor trabecular hialinizante de glándula tiroides.

Conclusión: El tumor trabecular hialinizante es un tumor raro de la glándula tiroides. Aparece como un nódulo encapsulado con patrón de crecimiento de células poligonales, ovaladas o fusiformes dispuestas en forma trabecular y amiloide hialinado tipo estroma. Puede confundirse con otras lesiones malignas por sus características citológicas e histológicas similares. Los pacientes pueden ser sometidos a hemitiroidectomía, pero es necesario tener en cuenta que, aunque el comportamiento general es benigno, pueden existir casos de invasión local y metástasis a distancia.

Palabras clave: Tumor trabecular hialinizante; tumores de tiroides; nódulo tiroideo; glándula tiroides.

HYALINIZING TRABECULAR TUMOR OF THE THYROID GLAND.

ABSTRACT

Objective: To present a case of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland.

Clinical case: A 51-year-old female patient who consulted for presenting an increase in volume of the left cervical region of 8 months of evolution. The cervical examination showed enlargement of the thyroid gland at the expense of the left lobe with a firm, well-defined, and non-painful tumor that moved with swallowing.

Artículo recibido en: mayo 2022. Aceptado para publicación en: noviembre 2022.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

Thyroid function tests were compatible with a euthyroid state. Ultrasonography showed a solid nodule in the left thyroid lobe of approximately 28 millimeters in diameter with small bilateral lymphadenopathies. The result of fine needle aspiration cytology showed findings suggestive of papillary thyroid carcinoma. During the surgery, the thyroid gland was identified with purple-red granular parenchyma. A single encapsulated lesion of approximately 3 centimeters in diameter was found in the left lobe. A total thyroidectomy was performed. The pathological diagnosis was a hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland.

Conclusion: Hyalinizing trabecular tumor is a rare tumor of the thyroid gland. It appears as an encapsulated nodule with a growth pattern of polygonal, oval or spindle cells arranged in a trabecular and hyalinizing amyloid stroma-like hyalinized pattern. It can be confused with other malignant lesions because of its similar cytologic and histologic features. Patients may undergo hemithyroidectomy. But it is necessary to keep in mind that, although the general behavior is benign, there may be cases of local invasion and distant metastasis.

Key words: Hyalinizing trabecular tumor; Thyroid tumors; Thyroid nodule; Thyroid gland.

INTRODUCCIÓN

El tumor trabecular hialinizante (TTH) es una lesión benigna, derivada de las células foliculares de la glándula tiroides. Inicialmente fue descrito como adenoma trabecular hialinizante, adenoma similar a paraganglioma, neoplasia trabecular hialinizante, tumor trabecular hialinizante y carcinoma trabecular hialinizante^{1,2}. Tiene una frecuencia aproximada de 0,4-1,3% de todas las tiroidectomías³.

Estos tumores están caracterizados por nódulos bien definidos con células poligonales, ovaladas o fusiformes dispuestas en forma trabecular y marcada hialinización intratrabecular^{1,3}. Su comportamiento es incierto, aunque generalmente es benigno, algunos informes muestran comportamiento potencialmente agresivo con invasión vascular y metástasis a ganglios linfáticos y pulmones. El diagnóstico está basado en los hallazgos anatomopatológicos específicos para diferenciarlo del carcinoma papilar o medular de tiroides^{1,2}. Se presenta un caso de tumor trabecular hialinizante de glándula tiroides.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 51 años quien consultó por presentar aumento de volumen de la región cervical izquierda de 8 meses de evolución. La paciente negaba cualquier sintomatología de hipo- o hipertiroidismo o molestias a la deglución. También negaba antecedentes personales o

familiares de enfermedad tiroidea, neoplásica y exposición a radiaciones.

Al examen físico, la paciente estaba en buenas condiciones generales, afebril, hidratada y orientada en las tres esferas. La presión arterial era de 150/90 mm de Hg, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto. La exploración cervical mostró aumento de volumen de la glándula tiroides a expensas del lóbulo izquierdo con tumoración firme, bien definida y no dolorosa que se desplazaba con la deglución. El lóbulo derecho estaba dentro de límites normales a la palpación. No se palparon adenopatías cervicales y el resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Las pruebas de hematología, funcionalismo hepático y renal, examen de orina, perfil de coagulación y electrolitos estaban dentro de valores normales. Los resultados de las pruebas de función tiroidea fueron: T4 de 2 ng/dL (valores normales 0,9-2,3 ng/dL) y TSH de 4 mUI/L (Valor normal 0,37-4,7 mUI/L) compatible con estado eutiroideo. Los valores séricos de calcitonina también estaban dentro de límites normales. No se detectaron anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina, antireceptor de la hormona estimulante de la tiroides y antimicrosomales.

La ecografía tiroidea mostró nódulo sólido, bilobulado, hipoecogénico, con bordes bien definidos y sin calcificaciones internas en el lóbulo tiroideo izquierdo de aproximadamente

de 28 milímetros de diámetro con pequeñas linfadenopatías bilaterales (Figura 1). La ecografía Doppler color no demostró cambios en vascularización interna o periférica de la tumoración. La gammagrafía tiroidea demostró que la glándula tiroidea estaba ligeramente aumentada de tamaño con la lesión hipocaptante en el lóbulo izquierdo. El resultado de la citología por aspiración con aguja fina demostró células foliculares tiroideas atípicas agrupadas de forma irregular con pseudo-inclusiones nucleares, sugestivas de carcinoma papilar de tiroides. En vista de los hallazgos la paciente fue programada para cirugía.

Durante la intervención fue identificada la glándula tiroidea con parénquima granular rojo-púrpura. Se encontró lesión única en el lóbulo izquierdo encapsulada de aproximadamente 3 centímetros de diámetro. No se observaron adenopatías cervicales. La biopsia por congelación demostró arquitectura trabecular compuesta por células fusiformes, alargadas con cromatina nuclear agrupada y abundante citoplasma eosinofílico con hialinización extracelular. En vista de lo anterior fue realizada tiroidectomía total. No se observaron complicaciones intraoperatorias.

La sección de corte demostró nódulo sólido, rodeado por una cápsula con disposición trabecular de aspecto uniforme, de color grisáceo sin

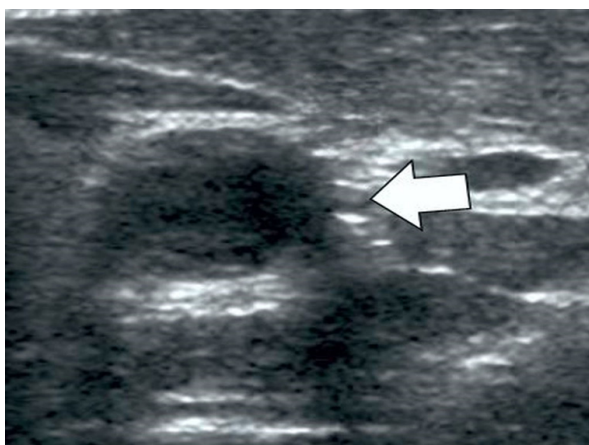


Fig. 1. Imagen ecográfica de la glándula tiroides. La flecha indica el nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo.

formaciones papilares y marcada fibrosis. En la evaluación microscópica estaban presentes pequeños acúmulos de material hialino con células poligonales o fusiformes, con citoplasma eosinofílico, núcleos redondeados con algunas hendiduras / pseudo-inclusiones y nucléolos pequeños. Algunas células presentaban formación de coloide y cuerpos citoplasmáticos amarillos con material hialino entre las trabéculas (figura 2). No se observaron evidencias de invasión capsular o vascular. La tinción inmunohistoquímica demostró que las células tumorales fueron positivas para galectina-3 y factor de transcripción tiroideo 1 y negativas para calcitonina, cromogranina y citoqueratina-19, con Ki-67 menor del 1%. El diagnóstico definitivo fue TTH de glándula tiroides.

El postoperatorio transcurrió sin complicaciones y la paciente fue dada de alta al cuarto día de la cirugía, indicándose tratamiento con L-tiroxina. Se realizó control ecográfico cervical un año después de la cirugía, sin evidencia de tejidos residuales. Durante el seguimiento ambulatorio de 24 meses, no se han encontrado evidencias de recidivas ni metástasis.

DISCUSIÓN

El TTH de tiroides es extremadamente raro. Su comportamiento biológico es controversial, dado

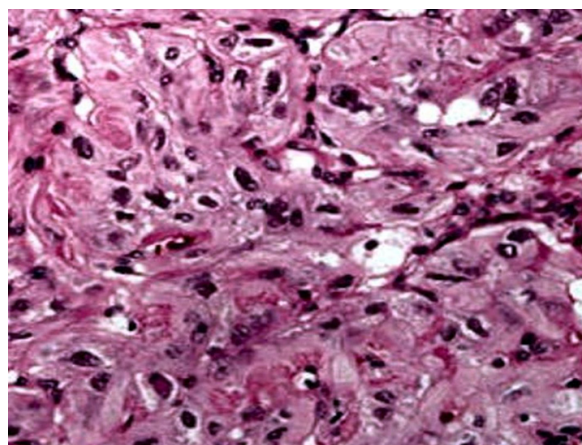


Fig. 2. Imagen microscópica del tumor trabecular hialinizante, en el que se observa el patrón de crecimiento trabecular y material hialino.

que algunos autores sugieren que es un tumor benigno por el comportamiento no invasivo en la mayoría de los casos, mientras que algunos estudios sugieren que puede ser una variante del carcinoma papilar de tiroides¹. Definir si se trata de una neoplasia maligna es fundamental, debido a la diferencia de manejo que debe hacerse: el TTH puede ser tratado en forma conservadora, mientras que los casos de carcinomas tiroideos requieren manejo más agresivo, de acuerdo a la estratificación del riesgo del paciente⁴. Su etiología es desconocida y no parece estar asociado con exposición a radiación de cabeza y cuello⁵.

Los pacientes diagnosticados con TTH son generalmente asintomáticos. Al examen físico, puede manifestarse como nódulo bien circunscrito, asintomático, solitario o como parte del bocio multinodular. La sintomatología depende del tamaño y localización anatómica del tumor^{2,5}. Es más común en mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida con una proporción de afección mujer:hombre de 6:1. Aunque se ha descrito una potencial asociación con tiroiditis linfocítica crónica y tiroiditis de Hashimoto, no existe certeza si es causal o esporádica^{1,5}. En este caso la paciente negaba tales antecedentes.

Al igual que con la gran mayoría de los casos de nódulos tiroideos, las técnicas diagnósticas iniciales son la ecografía y la biopsia por aspiración con aguja fina. Los hallazgos ecográficos descritos para este tumor son similares a las neoplasias foliculares, generalmente como nódulos sólidos, ovalados o redondeados, bien definidos, hipococicos, con halo y sin microcalcificaciones, los cuales, en líneas generales, no son sugestivos de malignidad⁶. La paciente de esta investigación tenía características ecográficas similares a informes previos.

Los hallazgos de la biopsia por aguja fina son fundamentales para el diagnóstico y pueden ayudar a decidir el tratamiento, ya que tienen tasas diagnósticas elevadas. Sin embargo, los pacientes con atipias o lesión folicular de significado indeterminado obtenidos después del procedimiento deben ser sometidos a nuevas

biopsias con aguja fina, ya que el riesgo de malignidad en estas categorías oscila entre 1% y 15%².

El TTH deriva de células foliculares y está compuesto por células neoplásicas en patrón trabecular con hialinización y calcificación del material extracelular^{1,7}. Estos tumores tienen un aspecto macroscópico similar a los adenomas tiroideos clásicos. Sus características especiales son presencia de amiloide hialinizado tipo estroma, patrón trabecular de las células tumorales, mínima atipia citológica con baja proporción núcleo:citoplasma, agregados celulares alrededor de material hialinizado y cromatina agrupada o fina. Sin embargo, las características de los organoides pueden ser similares al carcinoma papilar⁷. Las similitudes con otras neoplasias de células foliculares agregan dificultades para diferenciarlas de otras neoplasias malignas tiroideas⁸. La evaluación citológica postoperatoria de la pieza quirúrgica en este caso encontró hallazgos similares a los descritos en la literatura.

De igual forma, el TTH puede confundirse con la variante encapsulada del carcinoma medular de tiroides. Ambos presentan células fusiformes y, además, hialinización intratrabecular que parece amiloide estromal. Estos tumores pueden distinguirse de la lesión maligna porque son negativos para la tinción de rojo Congo, positivos para tiroglobulina y negativos para la calcitonina⁹. En el presente caso, el análisis inmunohistoquímico fue negativo para la calcitonina.

La coloración inmunohistoquímica muestra positividad para tiroglobulina, factor de terminación de la transcripción I y citoqueratinas, excepto para la CK-19 que es un marcador específico de carcinoma papilar de tiroides^{1,8}. El TTH es negativo a calcitonina y la expresión de galectina 3 es negativa o débilmente positiva en la mayoría de los casos. En aquellos casos positivos, aparecen en forma difusa con predominio citoplasmático¹⁰. Adicionalmente, también presenta reactividad citoplasmática y en la membrana celular con el anticuerpo contra MHB-1, hallazgo que permitiría diferenciarlo del carcinoma papilar de tiroides^{3,11}.

Los hallazgos del presente caso fueron coloración negativa para CK-19 y calcitonina confirmando el diagnóstico.

El tratamiento del TTH sigue siendo poco claro, teniendo en cuenta su muy baja frecuencia. La utilidad clínica de la sección congelada durante la cirugía sigue siendo objeto de gran debate y la recomendación actual es que debe ser dirigida por los resultados de la aspiración con aguja fina^{12,13}. Algunos autores coinciden que en los casos que no existen evidencias de enfermedad local o metástasis, la mejor opción terapéutica es la hemitiroidectomía. Los pacientes con lesiones sospechosas malignas, con bocio sintomático (disnea y trastorno de la deglución) y crecimiento tumoral progresivo debe ser sometido a tiroidectomía total, en especial para investigar la invasión capsular⁵. En este caso se realizó la tiroidectomía total debido a la sospecha de neoplasia maligna durante la evaluación preoperatoria.

Por el momento, el TTH continúa siendo una lesión de comportamiento clínico incierto y sigue generando dudas, afectando el manejo adecuado de los pacientes¹⁴. Se ha propuesto que todos los pacientes deben ser seguidos a largo plazo, ya que existen informes de comportamiento agresivo con invasión vascular e incluso metástasis ganglionares y pulmonares. Algunos autores han propuesto utilizar el término de tumor de potencial maligno indeterminado¹⁵.

CONCLUSIÓN

El TTH de la glándula tiroides es un tumor raro. Aparece como un nódulo encapsulado con patrón de crecimiento de células poligonales, ovaladas o fusiformes dispuestas en forma trabecular y amiloide hialinizado tipo estroma. Puede confundirse con otras lesiones malignas por sus características citológicas e histológicas similares. Los pacientes pueden ser sometidos a hemitiroidectomía, pero es necesario tener en cuenta que, aunque el comportamiento general es benigno, pueden existir casos de invasión local y metástasis a distancia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1877-1889. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817a8f1b.
2. Jones DJ, Kieliszak CR, Patel SS, Selinsky CR. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland and its significant diagnostic issue. *Thyroid Res* 2017;10:7. doi: 10.1186/s13044-017-0042-5.
3. Saglietti C, Piana S, La Rosa S, Bongiovanni M. Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology. *J Clin Pathol* 2017;70:641-647. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204360.
4. Katano H, Hasegawa H, Matsuzaki H, Oshima T, Tang X. Thyroid hyalinizing trabecular adenoma with a high thyroglobulin level: a case report. *J Surg Case Rep* 2021;2021:rjab324. doi: 10.1093/jscr/rjab324.
5. Dell'Aquila M, Gravina C, Cocomazzi A, Capodimonti S, Musarra T, Sfregola S, Fiorentino V, Revelli L, Martini M, Fadda G, et al. A large series of hyalinizing trabecular tumors: Cytomorphology and ancillary techniques on fine needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2019;127:390-398. doi: 10.1002/cncy.22139.
6. Rossi ED, Papotti M, Faquin W, Larocca LM, Pantanowitz L. The diagnosis of hyalinizing trabecular tumor: A difficult and controversial thyroid entity. *Head Neck Pathol* 2020;14:778-784. doi: 10.1007/s12105-019-01083-5.
7. Ergün S, Akıncı O, Öztürk T, Karataş A. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland. *Turk J Surg* 2018;34:149-151. doi: 10.5152/UCD.2017.3221.
8. Howard BE, Gnagi SH, Ocal IT, Hinni ML. Hyalinizing trabecular tumor masquerading as papillary thyroid carcinoma on fine-needle aspiration. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013;75:309-313. doi: 10.1159/000355291.
9. Xing YJ, Zhang J, Yi BS. Ultrasound and clinical findings of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid. *Med Ultrason* 2022;24:125-126. doi: 10.11152/mu-3601.
10. Sumana BS, Shashidhar S, Shivarudrappa AS. Galectin-3 immunohistochemical expression in thyroid neoplasms. *J Clin Diagn Res* 2015;9:EC07-11. doi: 10.7860/JCDR/2015/16277.6760.
11. Rhee YY, Jung HK, Kim SH, Kim SH. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland, a diagnostic challenge in fine-needle aspiration cytology: Case report. *J Pathol Transl Med* 2018;52:252-256. doi: 10.4132/jptm.2018.04.28.
12. Staubitz JI, Elmrich I, Musholt PB, Cámara RJA, Watzka F, Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Musholt TJ. Prospective

- Evaluation Study Thyroid Surgery (PETS) 2 study group. Targeted use of intraoperative frozen-section analysis lowers the frequency of completion thyroidectomy. *BJS Open* 2021;5:zraa058. doi: 10.1093/bjsopen/zraa058.
13. Goemann IM, Paixão F, Migliavacca A, Guimarães JR, Scheffel RS, Maia AL. Intraoperative frozen section performance for thyroid cancer diagnosis. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66:50-57. doi: 10.20945/2359-3997000000445.
 14. Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg* 2019;8:S112-S117. doi: 10.21037/gs.2019.04.07.
 15. Erickson LA. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1810-1811. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.003.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Primera página: *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. **Resumen:** Elaborado con un máximo de 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: Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas. La estructura del resumen debe ser continua.

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

Caso clínico: **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de 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.**

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

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

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

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

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

Referencias bibliográficas: Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus. **Artículo de revista:** Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios, etc:** Koeberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L. **Libros de autores individuales:** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Informes y documentos completos sin autor:** National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85- 3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161. Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995. Si la publicación tiene el identificador digital DOI, se debe agregar en la referencia.

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.