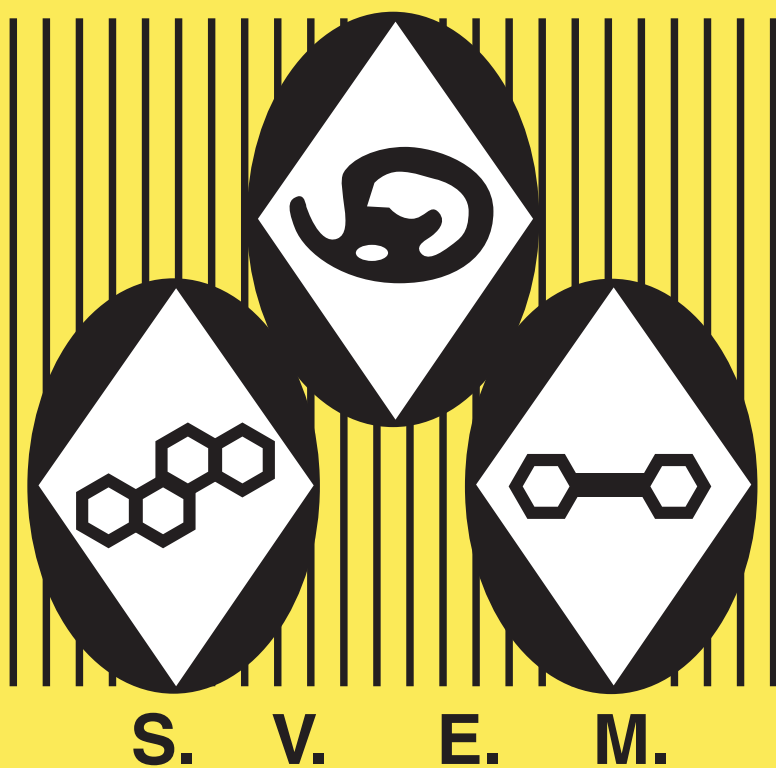


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 8 Número 2: Junio 2010 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana
de Endocrinología y Metabolismo

Depósito Legal: pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

Editora Directora: M.Sc. Gabriela Arata Bellabarba.

Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Medicina, ULA, Mérida-Venezuela

Editora de Producción: Dra. Mariela Paoli de Valeri

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, ULA, Mérida-Venezuela

Editores Asociados:

Dra. Elsy Velázquez¹; Dra. Lilia Uzcátegui¹; Dra. Nancy de Sanz²

¹*Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, ULA, Mérida-Venezuela*

²*Centro Médico Profesional, Las Mercedes, Caracas-Venezuela*

Secretaría de Redacción:

Dra. Silvia Bellabarba. *Lab. Neuroendocrinología, Mérida-Venezuela*

Lic. Rosa M. Vázquez. *Prof. Dpto. de Tecnología - IUTE, Mérida-Venezuela*

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

Dr. Diego Dávila. *Instituto Investigaciones Cardiovasculares, ULA, Mérida-Venezuela*

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

Dra. Ingrid Libman. *Children Hospital of Pittsburgh, Universidad de Pittsburgh, Pn-USA*

EDITOR EMÉRITO

Dr. Jesús A. Osuna. *Facultad de Medicina, ULA, Mérida-Venezuela*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM, 2010-2012

Presidente Dra. Nancy Salaverría de Sanz

Secretaria Dra. Minerva Licha

Tesorera Dra. María Esperanza Velásquez

1er. Vocal Dra. Elsy Velásquez

2do. Vocal Dra. Denise Mamán

PROPÓSITO

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

INDEXACIÓN

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

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral
Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab
Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com
Dirección postal: Urb. Alto Chama, Avda.2, Tierra Llana, Qta. Arabella N°31. ZP 5115. Mérida-Venezuela
Acceso en la web: svem.org.ve
latindex.com
imbiomed.com
revencyt.ula.ve
saber.ula.ve

SUSCRIPCIÓN

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

EDICIÓN

Arte digital: Coop. Serv. MID548 r.l. 0414-748.9035
Impresión: Producciones Editoriales CA. Avda. Los Próceres, Zona Industrial Tassone. Galpón 2ª. Mérida. 0416-674.3557
proedito@gmail.com

DIRECCION 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
sociedad.endocrinologia@gmail.com
svem50@cantv.net

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

Sólo se aceptan trabajos escritos en español, utilizando el MS Word, con letra times new roman, tamaño 12, a doble espacio.

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

Resumen: elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo.

A continuación, palabras clave: de 3 a 10.

Abstract: Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés.

CONTENIDO

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

Artículo original: incluir los siguientes apartados: *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: incluir los siguientes apartados: *Resumen:* objetivos, caso clínico y conclusiones. *Introducción:* intención o motivo de la presentación del caso; *Caso Clínico:* descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imaginología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución; *Discusión y conclusiones:* destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos; *Referencias Bibliográficas.*

Cartas al editor: Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran pertinente y la misma será publicada.

Referencias bibliográficas: Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se debe 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 autores, título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035. *Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:* World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. *Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc.* Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. *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 N° (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/> ~Consultado 8 Junio 1995.

Tablas: Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas, formato Word básico 1. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaturas utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla.

Ilustraciones (figuras): Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación.

Tablas y figuras: se elaboran en blanco y negro y el número total no mayor de seis.

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor, el cual acusará recibo del mismo, informará de su evaluación en el lapso de 40 días y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo. Las revisiones, los trabajos originales y los casos clínicos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses

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

Autoría, responsabilidad científica y consenso

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

Derechos de autor

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

Guía para los árbitros

Un trabajo debe ser evaluado tomando en consideración la originalidad del artículo, su calidad y contenido científico, la pertinencia del tema en el área y su importancia para los lectores y usuarios de la Rev Venez Endocrinol Metab. Se espera que concluya su trabajo en un máximo de 20 días; en caso de que no pudiera cumplir su evaluación en este tiempo o por otras causas el árbitro puede abstenerse de la opinión, devolviendo el artículo al Comité Editor. Las recomendaciones y evaluaciones son consideradas confidenciales y anónimas. Algunos de los puntos a considerar son:

1. ¿Cuál es la importancia y la originalidad de la investigación realizada o el tema sujeto a revisión?
2. Los métodos y las técnicas experimentales utilizadas ¿son las más adecuadas?
3. Los resultados ¿son válidos y su presentación es clara y no repetitiva?
4. En la discusión ¿hay coherencia de los argumentos y es relevante?
5. Las conclusiones ¿son razonables y suficientemente respaldadas con los resultados obtenidos?
6. Las referencias bibliográficas ¿son las apropiadas y necesarias?
7. ¿Permite el resumen informar adecuadamente el contenido del trabajo?
8. ¿Está el trabajo redactado de forma coherente y según las normas?

Las recomendaciones que crea convenientes deben ser claramente señaladas en el aparte: "Comentarios para el autor", en el cual no se debe señalar el resultado de la evaluación.

Contenido

Editorial

HEMOGLOBINA A1c PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Elsy María Velázquez Maldonado

35

Revisiones

ESQUEMA MÓVIL DE INSULINA: EL PRINCIPIO DEL FIN

Juan Pablo González Rivas, Iván Rivas, Tivizay Molina de González

37

ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Ramfis Nieto-Martínez

40

Trabajos Originales

MARCADORES INFLAMATORIOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: RELACIÓN
CON PERFIL LIPÍDICO, CONTROL METABÓLICO Y DURACIÓN DE LA
ENFERMEDAD

Marly Vielma, Mariela Sánchez, Lenin Valeri, Vanesa Villarroel, Gabriela Arata-Bellabarba,
Mariela Paoli

46

XII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo 2010

RESÚMENES DE ARTÍCULOS

55

RESUMENES DE CONFERENCIAS

68

Semblanza del Presidente Honorario Del XII Congreso Venezolano de
Endocrinología y Metabolismo "Dr. Adrián Garbí"

84

Cartas al editor

85

La SVEM informa

87

Contents

Editorial

HEMOGLOBIN A1c ASSAY FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETES

Elsy María Velázquez Maldonado

35

Review

SLIDING SCALE INSULIN: THE BEGINNING OF THE END

Juan Pablo González Rivas, Iván Rivas, Tivizay Molina de González

37

PHYSICAL ACTIVITY IN PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETES

Ramfis Nieto-Martínez

40

Original Works

INFLAMMATORY MARKERS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS: RELATIONSHIP WITH LIPID PROFILE, METABOLIC CONTROL AND DISEASE DURATION

Marly Vielma, Mariela Sánchez, Lenin Valeri, Vanesa Villarroel, Gabriela Arata-Bellabarba, Mariela Paoli

46

Summaries. XII Venezuelan Congress of Endocrinology and Metabolism

ABSTRACTS OF ARTICLES

55

ABSTRACTS OF CONFERENCE

68

Honorary President Semblance XII Venezuelan Congress of Endocrinology and Metabolism "Dr. Adrian Garbi"

84

Letters to the Editor

85

The SVEM informs

87

HEMOGLOBINA A1c PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Elsy María Velázquez Maldonado

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital Universitario de Los Andes, Facultad de Medicina, Mérida-Venezuela

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un indicador de la concentración promedio de glucosa registrada durante los últimos 2-3 meses; ha sido utilizada como un índice del control metabólico en individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹, sin embargo, existen factores que afectan considerablemente su cuantificación como son el envejecimiento, hemoglobinopatías, estados hemolíticos, anemia y condiciones que afectan la sobrevivencia de los eritrocitos (anemia hemolítica, malaria crónica, pérdidas de sangre o transfusiones)². Su importancia como indicador del control metabólico fue establecida en los estudios DCCT y UKPDS los cuales, demostraron que su disminución se relacionaba con una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares, particularmente con la retinopatía^{3,4}. Además de ser un buen predictor de complicaciones a largo plazo, su cuantificación tiene diversas ventajas: es un indicador confiable que mide el estado de hiperglucemia crónica en forma más eficaz que la glucosa en sangre; puede realizarse en cualquier momento del día; requiere una muestra muy pequeña de sangre, y no requiere administrar una carga de glucosa. A pesar de su utilidad clínica, su uso con fines diagnósticos estaba limitado por la falta de estandarización de los diferentes métodos de laboratorio utilizados para su cuantificación (inmuno-ensayo, HPLC y cromatografía por afinidad) y por los costos elevados. Sin embargo, cuando se suman los costos de medición de la glucosa en ayunas y 2ª hora post carga, más los insumos requeridos para toma de muestras de sangre venosa, éstos resultan más elevados que el costo de una determinación de HbA1c.

A través del tiempo la calidad de los diferentes ensayos ha mejorado, debido en parte, a los esfuerzos realizados por el Programa Nacional de Estandarización de la Hemoglobina (NGSP) el cual, certifica virtualmente el 100% de los ensayos de HbA1c disponibles en USA⁵; este programa considera la cuantificación por HLPC, (utilizada en el estudio DCCT) como el método de referencia primario. Además del NGSP, existen otros programas de estandarización como el de Suecia que utiliza cromatografía de intercambio iónico y el programa japonés que utiliza diversos calibradores. A pesar de la estandarización, la comparación entre diferentes métodos certificados por el NGSP sigue demostrando gran variabilidad inter método y errores sistemáticos, todo lo cual incide en la eficacia para la correcta interpretación de los resultados y las decisiones clínicas subsiguientes.⁶ La Federación Internacional de

Químicos Clínicos introdujo nuevos estándares que garanticen su eficacia y reproducibilidad y en consecuencia, que permita su utilización en el diagnóstico y seguimiento de la DM⁷.

En el año 2009, el Comité Internacional de Expertos, convocados por la American Diabetes Association, European Diabetes Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation⁸, basado en datos de estudios transversales de poblaciones occidentales que evaluaron la relación entre HbA1c y riesgo de complicaciones futuras, recomendaron un punto de corte de 6,5% como valor diagnóstico de DM. Según este Comité Internacional, los casos con A1c mayor de 6,0 y menor de 6,5% deberían iniciar modificaciones en el estilo de vida y seguimiento. No se conoce si estos puntos de corte se pueden aplicar en todas las poblaciones ya que, la distribución normal de la concentración de HbA1c se ha descrito básicamente en poblaciones occidentales, tanto en individuos con tolerancia normal a la glucosa como en sujetos con intolerancia a la glucosa⁹. En un estudio de población japonesa se demostró, que la HbA1c es tan efectiva como la glucemia en ayunas para evaluar el riesgo futuro de diabetes y detectar casos nuevos, especialmente en grupos con intolerancia a la glucosa previa, sin embargo, en este mismo estudio se demostró que el valor de la glucemia a la 2ª hora post carga tuvo un valor de predictividad para DM mejor que la glucemia en ayunas y que la HbA1c. Además, los autores muestran que un valor de HbA1c de 5,3% tuvo una mayor especificidad que la glucosa en ayunas de 100 mg%¹⁰. En este estudio la medición de la HbA1c se hizo por un método enzimático (Arkay, Kyoto) que se correlacionó estrechamente con la medición por HLPC, con costos más bajos. Otro estudio realizado en asiáticos concluye que valores de HbA1c de 6,1 y 6,4% tuvieron una precisión de 90% para el diagnóstico de diabetes definida por glucosa a la 2ª hora post carga o glucosa en ayunas respectivamente; en este estudio se consideró un valor de 5,6% para intolerancia a la glucosa y/o glucosa en ayunas alterada, con buena sensibilidad y especificidad pero menor precisión (69-74%)¹¹. Resultados similares han sido recientemente publicados por Kumar y cols¹². en población hindú, en la cual un valor de 6,1% tuvo una sensibilidad y especificidad de 81% lo que fortalece su utilidad para fines diagnósticos; el valor de 6,5% tuvo una especificidad óptima de 88%. Un estudio australiano reciente, Lu y cols¹³ concluye que valores de A1c menores de 5,5% y mayores de 7% predicen ausencia o presencia de diabetes respectivamente

mientras que, valores de 5,6 - 6,9% indican que la diabetes es altamente probable tanto en la clínica como en la población.

En condiciones de estandarización adecuada, la HbA1c es un instrumento efectivo y preciso para el diagnóstico precoz de la DM-2 y en consecuencia, iniciar estrategias de salud precozmente para disminuir la carga en salud asociada con las complicaciones de la diabetes.

Es importante destacar que a pesar de las ventajas de la medición de HbA1c señaladas previamente, la glucemia de la 2ª hora post carga sigue teniendo un valor importante para el diagnóstico, ya que este parámetro metabólico depende: de una respuesta secretoria de insulina por las células beta, adecuada sensibilidad periférica a la insulina y de una regulación hepática adecuada tanto de la captación como de la producción de glucosa. La glucosa en ayunas depende principalmente de la producción hepática de glucosa. La HbA1c refleja el metabolismo de la glucosa en los últimos 2-3 meses y se correlaciona estrechamente con la glucosa 2h en su rango más bajo y con la glucosa en ayunas en su rango más alto.

En nuestro país, la mayoría de los laboratorios públicos y privados miden básicamente HbA1 total, la cual no tiene la validez de la HbA1c. Por tanto, si se considera que la glucosa de las 2 horas post carga se correlaciona estrechamente con el valor de HbA1c de 6,0% y ante la falta de uniformidad de los métodos de laboratorio utilizados así como, la no disponibilidad en todos los centros de atención médica, es importante mantener los criterios diagnósticos vigentes tanto con la glucosa en ayunas como en respuesta a la carga oral de glucosa. Esperemos que en un futuro muy cercano se pueda instituir en nuestro país la estandarización de la HbA1c, lo cual será exigido para la admisión de trabajos de investigación a nivel internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-346.
2. Herman WH, Dungan KM, Wolffenbuttel BH, Buse JB, Fahrback JL, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1689-1694.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
5. Little RR. Glycated hemoglobin standardization: National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1191-1198.
6. Holmes EW, Erpahin C, Augustine GJ, Charnogursky GA, Gryzbac M, et al. Analytic Bias Among Certified Methods for the Measurement of Hemoglobin A1c: A Cause for Concern? *Am J Clin Pathol* 2008;129:540-547.
7. Sacks DB, ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005;51:681-683.
8. International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.
9. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KM, Geiss L, et al. Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2002;25:1326-1330.
10. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wadac K, et al. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2010;87:126-131.
11. Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, Mohan AR, Ganesan A, et al. A1C Cut Points to Define Various Glucose Intolerance Groups in Asian Indians *Diabetes Care* 2010;33:515-519.
12. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, et al. Glycated Hemoglobin in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus: A Community-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2832-2835.
13. Lu ZX, Walker KZ, O'део K, Sikaris KA, Shaw JE. A1C for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice. *Diabetes Care* 2010;33:817-819.

ESQUEMA MÓVIL DE INSULINA: EL PRINCIPIO DEL FIN

Juan Pablo González Rivas, Iván Rivas, Tivizay Molina de González

Unidad de Medicina Interna, Universidad de los Andes (ULA) - Instituto Autónomo Hospital Universitario los Andes (I.A.H.U.L.A). Mérida-Venezuela

RESUMEN

Existe una alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM) a nivel mundial, y se espera que ésta se duplique en los próximos veinte años. Los pacientes con DM corresponden a un cuarto de los pacientes hospitalizados, debiendo ser manejados con insulina durante su hospitalización. El esquema móvil de insulina es el modo de administración de insulina más utilizado en el paciente con DM hospitalizado, y actualmente existe gran controversia alrededor de su uso, con escasa evidencia científica que sustente su beneficio, estableciéndose una tendencia actual a su eliminación. Se hace una revisión al respecto.

Palabras Clave: Diabetes, esquema móvil de insulina.

ABSTRACT

There is a high prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) worldwide and it is expected to double over the next twenty years. Patients with DM correspond to one quarter of hospitalized patients and should be managed with insulin during their hospitalization. The sliding scale regular insulin is the way most used of insulin therapy in hospitalized patients with DM, and there is now controversy about its use, with little scientific evidence to support its benefit, establishing a trend for disposal. A review on the matter is done.

Key Words: Diabetes, sliding scale insulin.

ESQUEMA MÓVIL VERSUS ESQUEMA FIJO DE INSULINA

El tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado se fundamenta en la terapia con insulina. Su objetivo es mimetizar (en la medida de lo posible) la respuesta fisiológica de la insulina a la glucosa⁸. El paciente diabético hospitalizado requiere dosis más elevadas de insulina como respuesta a la elevación de las hormonas contrarreguladoras a causa del estrés, enfermedad, uso de corticosteroides u otras drogas⁹.

El esquema móvil de insulina se fundamenta en el uso de insulina de corta acción, administrada retrospectivamente, en respuesta a una elevación de la glucemia. Es uno de los modos de administración de insulina mayormente utilizado en el paciente hospitalizado⁵⁻¹⁰, existiendo una significativa controversia alrededor de su uso, con tendencia actual a su eliminación^{10,11}.

La insulina es una de las cinco drogas mayormente asociadas al error médico¹², dentro de sus diferentes modos de administración, el esquema móvil favorece la omisión al cumplimiento del tratamiento, y no cuenta con un protocolo estandarizado de dosificación, lo que

favorece tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia.

No se puede establecer una sola escala de insulina para todo paciente, cada uno manifiesta diferente sensibilidad a 1 unidad de insulina, dependiente del grado de resistencia. La "regla de los 1.700" ayuda a determinar el nivel de descenso de glucosa plasmática con una unidad de insulina administrada. Se divide 1.700 entre el total de la dosis de insulina diaria que utiliza el paciente, determinada por los requerimientos previos, y el resultado señala el nivel de glucosa que desciende con una unidad de insulina⁸. Por ejemplo, un paciente que utilice 34 unidades de insulina día, divide 1.700 entre 34, igual 50. De modo que, cada unidad de insulina en este paciente desciende 50 mg/dL de glucosa plasmática⁸. La fórmula antes aplicada se denomina factor de corrección, y el numeral que utiliza la ecuación varía acorde al tipo de insulina que se administre.

A pesar de los ajustes individualizados que se puedan realizar con el esquema móvil de insulina, este modo de administración trata la hiperglucemia ocurrida, sin que se prevenga su aparición⁹. Este manejo "reactivo" favorece cambios rápidos en los niveles de glucosa

Artículo recibido en: Abril 2010. Aceptado para publicación en: Mayo 2010.

Dirigir correspondencia a: Dr. Juan Pablo González Rivas. juanpgonzalezr@hotmail.com

sanguínea, exacerbando la hiperglucemia y/o hipoglucemia¹³, sin que se mantengan niveles basales de insulina que bloqueen la gluconeogénesis. Además, cuando se realiza el cálculo del requerimiento de insulina al día, no se cambia durante la hospitalización, a medida que cambia la resistencia a la insulina del paciente, como usualmente se realiza con el esquema fijo.

Para el cumplimiento óptimo del esquema móvil de insulina, es necesario realizar controles de glucemia cuatro veces al día (controles preprandiales y antes de dormir), ameritándose un sistema asistencial adecuado, que permita la toma de muestras centrales por parte del laboratorio, o control de glucemia capilar cuatro veces al día; la institución o el paciente deben contar con glucómetro y la suficiente cantidad de tiras reactivas para realizar la prueba cuatro veces al día, mientras se mantenga el esquema móvil o dure la hospitalización (lo que es bastante difícil en nuestras instituciones); seguidamente, el personal de enfermería debe estar atento al resultado para cumplir los requerimientos de insulina necesarios, acción que se dificulta cuando se debe esperar hasta dos horas para obtener los resultados de la glucemia, y el traslado de los mismos desde el laboratorio hasta el puesto de enfermería, el cual no asoma mayor dificultad, pero al agregarle la excesiva carga de pacientes a las instituciones públicas y la escasa cantidad de personal de todas las áreas, hace que la determinación de la glucemia preprandial de cada paciente se torne una odisea con la que el médico debe lidiar cada día, cuatro veces al día, mientras se administra el esquema móvil de insulina. Todo lo anteriormente expuesto se traduce en un pobre control de la glucemia, demostrado en múltiples estudios observacionales¹⁴.

Para el año 2007, el Dr. Guillermo Umpiérrez, presentó el estudio RABBIT 2 (Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes)¹⁵, conducido de forma prospectiva, comparando la eficacia y seguridad del esquema fijo de insulina contra el esquema móvil. Se incluyeron 130 pacientes con historia de DM, entre los 18 y 80 años de edad, con niveles de glucosa sanguínea entre 140 – 400 mg/dL a su ingreso. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir esquema móvil o esquema fijo con insulina glargina y glulisina

(Insulina de lenta acción y de muy rápida acción respectivamente). Para los pacientes con esquema fijo, que ingresaron con glucemia en ayunas entre 140 - 200 mg/dL iniciaron con una dosis de 0.4 unidades por kilogramo día (kg/día); aquellos con glucemia en ayunas entre 201- 400 mg/dL iniciaron con una dosis de 0.5 unidades por kg/día, administrados de la siguiente manera: la mitad de la dosis correspondía a insulina glargina, y la otra mitad a insulina glulisina, siendo esta última dividida en tres dosis antes de cada comida. El grupo con esquema móvil de insulina, recibió insulina regular cuatro veces al día, con niveles de glucosa mayores a 140 mg/dL. El objetivo fue mantener niveles de glucemia en ayunas y precomidas menores a 140 mg/dL, evitando la hipoglucemia. Ambos grupos no mostraron diferencia significativa en edad, índice de masa corporal (IMC), glucosa al ingreso o hemoglobina glucosilada. Los pacientes con insulina glargina más glulisina mostraron mejor control en los niveles de glucemia que los pacientes que recibieron esquema móvil. El número de casos de hipoglucemia fue similar en ambos grupos. Este es el primer estudio experimental, prospectivo, que compara la eficacia y seguridad de ambos esquemas. Sin embargo, se critica la razón referente al sexo, la cual fue diferente para ambos grupos, y el esquema móvil de insulina se estableció de forma empírica, señalándose dosis sub-óptimas para este grupo¹³.

CONCLUSIONES

El control de la glucemia del paciente diabético hospitalizado se convierte en un reto para el médico tratante, debiendo individualizar cada caso, ejecutando evaluaciones que permitan el dinamismo de la terapia. Teniendo en cuenta que la efectividad del esquema móvil de insulina se pone en tela de juicio sobre otros esquemas, se hace necesaria mayor evidencia de estudios prospectivos, aleatorios, multicéntricos, para salir de este esquema, en donde posiblemente el estudio RABBIT-2 señala el principio del fin del esquema móvil.

Las nuevas guías para el control de la glucemia del paciente hospitalizado¹⁶ señalan que existe una sobre-utilización del esquema móvil, siendo ineficaz para el manejo de la hiperglucemia en la mayoría de los pacientes, y potencialmente peligroso en pacientes con DM tipo 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gojka R, U. N. La mortalidad mundial por diabetes: hora de un cálculo realista. *Diabetes Voice* 2005;50:33-34.
2. OMS. [Sede Web]. Diabetes [Acceso 31 de mayo 2009]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>. 2009.
3. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Kurt J. Isselbacher. *Harrison's Principios de Medicina Interna*. 16va Edición. Edición Electrónica. @perrado. 2006:11404 - 11433.
4. Levetan C.S., Passaro M, Jablonski K, Kass M, RE. R. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;21:246-249.
5. Deborah J. Wexler, James B. Meigs, Enrico Gagliero, David M. Nathan, Grant. RW. Prevalence of Hyper- and Hypoglycemia Among Inpatients With Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:367-369.
6. Umpiérrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
7. Klas Malmberg, Anna Norhammar, Hans Wedel, Lars Ryde'n. Glycometabolic State at Admission: Important Risk Marker of Mortality in Conventionally Treated Patients With Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction Long-Term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study *Circulation* 1999;99:2626-2632.
8. Bhargava A. Insulin Therapy: The Question This Issue. *Insulin* 2006;1:128-129.
9. Stephen Clement, Susan S. Braithwaite, et al. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
10. Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S. Eliminating Inpatient Sliding-Scale Insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1008-1011.
11. Hirsch IB. Sliding Scale Insulin—Time to Stop Sliding. *JAMA* 2009;301:213-214.
12. Cox A. R., Robin E Ferner. Prescribing errors in diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:84-88.
13. Abbas E. Kitabchi, Ebenezer Nyenwe. Sliding-Scale Insulin More evidence needed before final exit? . *Diabetes Care* 2007;30:2409-2450.
14. Shapiro B. Inpatient insulin therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:159-66.
15. Umpiérrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-2186.
16. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.

ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Ramfis Nieto-Martínez

Sección de Fisiología. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA) y Unidad Cardio-Metabólica (UCM-7). Barquisimeto-Venezuela

RESUMEN

La actividad física es esencial en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Estudios prospectivos en pacientes de alto riesgo han concluido que la actividad física regular se asocia a menor riesgo de progresión a DM. Además, una vez establecida la DM, un programa de entrenamiento mejora el control glucémico y previene las complicaciones micro y macrovasculares. Los beneficios del ejercicio pueden observarse desde la primera sesión (efecto agudo) con mejoría de la captación muscular de glucosa; o con ejercicio rutinario (efecto crónico), el cual disminuye la hemoglobina glucosilada y la glucemia tanto en ayunas como postprandial. Aunque el ejercicio aeróbico ha sido la modalidad prescrita tradicionalmente, el ejercicio de resistencia mejora tanto la fuerza, como la masa muscular y disminuye el riesgo cardiovascular. La combinación de ambos proporciona mayor beneficio. En esta revisión se discuten los efectos agudos y/o crónicos del ejercicio aeróbico, de resistencia o combinado en la prevención y tratamiento de la DM. Además, se resumen las recomendaciones generales de actividad física en pacientes diabéticos controlados o sin control óptimo; así como, las consideraciones y precauciones en diabéticos con complicaciones específicas.

Palabras clave: Diabetes mellitus, ejercicio, prevención cardiovascular.

ABSTRACT

Physical activity is essential in the prevention and treatment of diabetes mellitus (DM). Prospective studies in high risk patients have concluded that regular physical activity is associated with a lower risk of progression to DM. Besides, when DM has been established, a training program improves glucose control and prevents micro and macrovascular complications. Benefits can be observed after a single bout of exercise (acute effect) improving muscular glucose uptake until 48 hours after exercise; or with regular exercise (chronic effect) lowering both fasting and post-prandial glucose and glycated hemoglobin levels. Although aerobic exercise has been traditionally prescribed in diabetics, resistance training has shown improve both strength, and insulin-sensitive muscle mass and decrease cardiovascular risk. A combination of aerobic and resistance exercise provide the greatest benefit to glycemic management in DM. This article discusses the acute and/or chronic benefits of aerobic, resistance or combined exercise in the prevention and treatment of DM. In addition, general recommendations on physical activity according to metabolic control and considerations in patients with diabetic specific complications are summarized.

Key words: Diabetes mellitus, resistance, cardiovascular prevention.

La actividad física es esencial en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), sin embargo, la mayoría de los pacientes no mantienen actividad física regular¹. Estudios previos han establecido que la actividad física regular mejora el control de la glucemia y puede prevenir la DM. Los beneficios de la actividad física en la prevención y tratamiento de la DM se logran a través de una mejoría aguda o crónica de la resistencia a la insulina. Este beneficio ha sido demostrado tanto por el ejercicio aeróbico como por el ejercicio de resistencia. Se ha demostrado que el ejercicio regular, además de mejorar el control glucémico, reduce los factores de riesgo

cardiovascular, contribuye a la pérdida de peso y aumenta la sensación de bienestar del paciente.

MEJORAR EL ESTILO DE VIDA Y LA ACTIVIDAD FÍSICA PREVIENEN LA DM

Estudios prospectivos en pacientes de alto riesgo han concluido que la actividad física regular está asociada a un menor riesgo de DM. El Programa de Prevención de Diabetes (DPP) estudió 3.234 pacientes con tolerancia glucosada alterada (Prediabetes) y por tanto, con alto riesgo de avanzar a DM. En este estudio, el grupo de pacientes que siguió una dieta baja

Artículo recibido en: Marzo 2010. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2010.

Dirigir correspondencia a: Dr. Ramfis Nieto-Martínez. rnieto6@yahoo.com

en grasa y 150 minutos de ejercicio moderado/semana (caminata rápida) durante 3 años de seguimiento, disminuyó 58% el riesgo de desarrollar DM tipo 2 (DM2)². La pérdida de peso, aunque modesta (7%), fue el principal predictor de la reducción de riesgo de DM2. En el DPP, 495 sujetos no lograron la meta de reducción de peso (sólo bajaron 5 a 7% del peso inicial), sin embargo, en los sujetos de este grupo que cumplieron la meta de ejercicio, también se encontró una reducción de 44% en el riesgo de desarrollar diabetes.

El estudio Finlandés de Estilo de Vida³ también mostró una reducción de 58% del riesgo de DM en aquellos participantes que perdieron peso, por una ingesta baja de grasa, mayor consumo de fibra en combinación con una caminata de 30 min/día, con entrenamiento de resistencia ocasional. Aquellos individuos que realizaron caminata de al menos 2,5 h/semanales durante el seguimiento, tuvieron de 63 a 69% menos probabilidades de desarrollar DM con respecto a los que caminaron menos de 1 hora/semanal. El menor riesgo de DM estuvo más asociado al incremento de la actividad física total que a la intensidad del ejercicio.

El Estudio Chino de Prevención de Diabetes DaQuing⁴, fue un estudio de intervención de 6 años con dieta y ejercicio (sólo o en combinación) diseñado para investigar el desarrollo de DM en una población adulta de 577 sujetos con tolerancia glucosada alterada. Después de un seguimiento de 14 años, el grupo con intervención en estilo de vida mostró 43% menos incidencia de DM.

BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN DIABETES

Efectos agudos

La mayoría de los pacientes diabéticos presentan una disminución de la glucemia cuando realizan un ejercicio de leve a moderada intensidad y este efecto se mantiene de 2 a 48 horas después de finalizado el mismo^{5,6}. En las células musculares existen al menos 2 mecanismos para aumentar la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno durante y después de una sesión de ejercicio. Uno es la captación de glucosa dependiente de insulina que predomina durante el reposo, mientras que el otro es la captación de glucosa durante el ejercicio que depende de la contracción muscular y es independiente de los defectos en la

acción de la insulina. Una sesión de ejercicio incrementa la captación muscular de glucosa por este último mecanismo, sin importar el defecto en la acción de la insulina presente en la DM tipo 2. Es decir, después de una sesión de ejercicio, la depleción de la reserva de glucógeno muscular estimula la captación de la glucosa durante las horas siguientes a una sesión aguda y en este periodo el requerimiento de insulina es mínimo⁷. Los efectos de una sesión de ejercicio pueden durar desde 1 hora en ejercicios breves y suaves, hasta 1 ó 2 días en ejercicios intensos y prolongados; estos efectos se revierten en 2 a 3 días. Por tanto, es conveniente aconsejar al paciente diabético que realice una sesión de ejercicio al menos cada 48 horas para mantener incrementada la acción de la insulina.

Efectos crónicos

Se ha reportado que el ejercicio crónico (rutinario) puede aumentar tanto captación basal de glucosa como la respuesta del músculo esquelético a la insulina, lo cual contribuye a disminuir tanto la glucemia en ayunas como la post-prandial. El ejercicio crónico también produce un aumento de la capacidad oxidativa de grasa en el músculo. Intervenciones estructuradas con ejercicio durante al menos 8 semanas han mostrado reducir la hemoglobina glucosilada (A1c) en 0,66% en pacientes diabéticos tipo 2, aún sin cambios significativos en el índice de masa corporal⁸. En hombres jóvenes, 6 semanas de ejercicio moderado durante una hora en bicicleta 5 veces/semana, aumentó la sensibilidad a la insulina y la capacidad de captación de glucosa durante al menos 1 semana después del entrenamiento⁹. Incluso un entrenamiento aeróbico a corto plazo (7 días) puede aumentar la sensibilidad a la insulina en sujetos con DM2, lo que demuestra que el entrenamiento físico regular incrementa la sensibilidad periférica (muscular) a la insulina, aunque no ocurra pérdida de peso ni adaptaciones del músculo al entrenamiento¹⁰.

La evidencia sugiere que la actividad física regular (tanto aeróbica como anaeróbica) puede prevenir no solo la DM, si no las complicaciones (micro y macrovasculares), atenuando el estado de inflamación crónica subclínica asociado a la resistencia a la insulina y a la hiperglicemia crónica^{11,12}. Del mismo modo, el entrenamiento con ejercicio aeróbico puede disminuir la

progresión o evitar la aparición de neuropatía periférica¹³, mejorar la función endotelial¹¹, y aumentar la producción de insulina de acuerdo a la cantidad de células beta funcionantes remanentes en el páncreas¹⁴.

EFFECTOS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE EJERCICIO EN EL TRATAMIENTO DE LA DM

Ejercicio aeróbico

El ejercicio aeróbico ha sido el modo de ejercicio tradicionalmente más prescrito en el tratamiento de la DM2. Para que la acción de la insulina se mantenga en niveles óptimos, se recomienda que las sesiones de ejercicio sucesivas estén separadas no más de 72 horas y se hagan al menos 3 veces/semana (no consecutivas). Estas sesiones deberían incluir actividad física de baja a moderada intensidad que duren al menos 10 a 15 minutos por sesión, con una meta total de 30 minutos¹⁵. Ejercicios aeróbicos incluyen caminata en piso o caminadora, trote, bicicleta estática, ejercicio en máquinas elípticas, bailoterapia etc.

Ejercicio de resistencia

El ejercicio de resistencia también se recomienda a todos los pacientes diabéticos ya que mejora la fuerza y la resistencia muscular, aumenta la flexibilidad, mejora la composición corporal, y disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular; al mismo tiempo que incrementa la masa muscular sensible a la insulina^{11,16-18}. De forma ideal, el ejercicio de resistencia debería realizarse un mínimo de 2 veces por semana dentro de un programa diseñado (incluyendo entrenamiento aeróbico y flexibilidad) e incluir de 8 a 10 ejercicios que involucren la mayoría de los grupos musculares y un mínimo de 10-15 repeticiones hasta llegar cerca de la fatiga de cada grupo muscular. En el ejercicio de resistencia se recomienda dar prioridad a utilizar grupos musculares grandes^{5,15}. Estos ejercicios de resistencia pueden ser realizados con pesas, mancuernas, ligas o aparatos.

Combinación: Aeróbico + Resistencia

Un programa de entrenamiento que combine el uso de ejercicio aeróbico y de resistencia proporciona el mayor beneficio en el tratamiento de pacientes con DM. Los 2 tipos de ejercicio proporcionan beneficios por mecanismos diferentes. Poehlman y cols¹⁹ demostraron

que tanto el ejercicio aeróbico como el ejercicio de resistencia durante 6 meses mejoraron la captación muscular de glucosa. En este estudio, el aumento de la masa libre de grasa (masa magra) debido al ejercicio de resistencia contribuyó a la captación de glucosa por un efecto de aumento de masa, sin cambio en la capacidad intrínseca del músculo para responder a la insulina. Por otra parte, el entrenamiento aeróbico también incrementó la captación de glucosa pero independientemente de los cambios en la masa muscular o en la capacidad aeróbica máxima, sugiriendo que estos cambios fueron resultado de un incremento de la sensibilidad a la insulina¹⁹.

El estudio de Ferrara y cols¹⁶, demuestra que al agregar 4 semanas de ejercicio de resistencia a hombres con sobrepeso que cumplían un plan de ejercicio aeróbico, la respuesta de insulina a una carga de glucosa oral disminuyó 25% con respecto a los que sólo cumplían ejercicio aeróbico. Sigal y cols²⁰ compararon los efectos de ejercicio aeróbico, de resistencia o combinado en 251 adultos entre 39 y 70 años con DM tipo 2, y sus resultados demostraron que el entrenamiento combinado provocó una mejoría adicional del control glicémico.

IMPORTANCIA DE LA GLUCEMIA DURANTE EL EJERCICIO

El paciente diabético no debe correr riesgos al realizar ejercicio y debe conocer su control metabólico previo al ejercicio. Si el ejercicio no es prescrito adecuadamente puede inducir hipoglicemia o acidosis metabólica en pacientes con hiperglicemia severa. Sin duda, el tratamiento de la DM se complica un poco cuando incluimos el ejercicio, sobretudo en pacientes que reciben insulina, en quienes la actividad física previa a la dosis de insulina, puede incrementar el riesgo de presentar un evento hipoglicémico severo.

Los pacientes con DM2 bajo tratamiento con dieta y ejercicio solamente tienen un riesgo mínimo de desarrollar hipoglucemia con el ejercicio y es innecesario mantener el control de la glucosa sanguínea durante el mismo. Sin embargo, se debe medir la glucosa capilar antes y después del ejercicio para evaluar el efecto individual sobre la glucemia en ese paciente y determinar la necesidad de suplementar carbohidratos¹⁵. Se recomienda la ingestión de 15 g de carbohidratos/hora de ejercicio, hasta que se establezca la ingesta óptima de ese paciente.

En pacientes tratados con secretagogos o insulina exógena, el ejercicio prolongado podría causar hipoglucemia durante o después del ejercicio. Para contrarrestar este efecto, los pacientes deben consumir carbohidratos que se absorban rápidamente y/o reducir la dosis de fármacos antes (y posiblemente después) del ejercicio^{5,15,21}. Cuando los depósitos de carbohidratos (Ej. glucógeno muscular y hepático) se agotan durante una sesión aguda de ejercicio, puede aparecer una hipoglucemia tardía. Esto puede ocurrir sobre todo después de un ejercicio de alta intensidad, particularmente si se aplica una dosis de insulina o si se usa una sulfonilurea de acción larga. El consumo de cantidades moderadas de carbohidratos (5 - 30 g) durante y en los 30 minutos posteriores a un ejercicio extenuante, disminuirá el riesgo de hipoglucemia y permitirá una restauración más eficiente del glucógeno muscular⁷. Los nuevos análogos sintéticos de insulina de acción rápida, como la insulina lispro, pueden inducir una disminución más rápida de la glucemia que la insulina regular humana. Los pacientes que usan insulina deben monitorear las concentraciones de glucosa antes, probablemente durante y después del ejercicio, y compensar con ajustes adecuados de la dieta y/o de la dosis de medicamentos. Si el paciente sólo usa insulina de acción larga como glargina o levemir, es menos probable la disminución abrupta de la glucemia ya que ésta se está absorbiendo permanentemente del tejido subcutáneo²².

RECOMENDACIONES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN DM

La prescripción de ejercicio en pacientes con DM debe ser individualizada y el tipo de ejercicio realizado dependerá de la coexistencia de complicaciones agudas ó crónicas. Recientemente, la Asociación Americana de Diabetes publicó las recomendaciones de ejercicio en pacientes con DM²³.

RECOMENDACIONES GENERALES

Se recomienda que los pacientes con DM realicen 150 min/semanales de actividad física aeróbica de intensidad moderada (50 a 70% de la frecuencia cardíaca máxima). Además, en ausencia de contraindicaciones, se recomienda ejercicio de resistencia 3 veces por semana.

Pacientes con control inadecuado de la glucemia

En pacientes con control inadecuado de la glicemia se presentan 2 situaciones diferentes.

- a. Hiperglucemia: En pacientes insulino-requirientes que no han recibido insulina las últimas 24 a 48 horas y están cetósicos, el ejercicio empeora la hiperglucemia y la cetosis. En estos pacientes no se recomienda el ejercicio de alta intensidad. Sin embargo, no es necesario postponer el ejercicio solamente basado en la hiperglucemia; si el paciente se siente bien y no hay cetosis puede hacer ejercicio.
- b. Hipoglucemia: Los pacientes que reciben insulina o secretagogos (sulfonilureas) deben ingerir carbohidratos extras si la glucemia antes del ejercicio es < 100 mg/dL. Los pacientes que no reciben estos fármacos no necesitan prevenir la hipoglucemia.

Ejercicio en pacientes diabéticos con complicaciones específicas

La coexistencia de complicaciones específicas en pacientes con DM impone tomar algunas precauciones.

- a. Retinopatía. El ejercicio aeróbico vigoroso o de resistencia esta contraindicado en pacientes con retinopatía diabética proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa severa, por el riesgo de hemorragia de vítreo y desprendimiento de retina.
- b. Neuropatía periférica. La disminución de la sensación dolorosa en las extremidades incrementa el riesgo de lesiones en la piel, infección y artropatía de Charcot. Por tanto, en pacientes con neuropatía periférica severa no es recomendable el ejercicio de levantamiento de pesas. Se ha demostrado que la caminata de moderada intensidad no aumenta el riesgo de ulceración en pacientes con neuropatía diabética y se puede recomendar. Todos los pacientes con neuropatía diabética deben usar calzado adecuado y examinar diariamente los pies para detectar alguna lesión oportunamente.
- c. Neuropatía autonómica. La neuropatía autonómica puede aumentar el riesgo de eventos adversos o lesiones por ejercicio, debido a diversos factores tales como: menor respuesta cardíaca al ejercicio, hipotensión postural, alteración de la termorregulación, menor visión nocturna por mala respuesta

pupilar y riesgo de hipoglucemia por gastroparesia²⁴. En estos pacientes se recomienda investigación cardiológica antes de comenzar un plan de ejercicio o antes de aumentar el nivel de actividad física por encima de lo acostumbrado.

d. Albuminuria y nefropatía. Se ha descrito que la actividad física aguda produce proteinuria. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que indique que el ejercicio vigoroso incrementa la tasa de progresión de enfermedad renal en DM y, por tanto, no es necesaria la restricción de ejercicio en estos pacientes²⁵.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO ANTES DE RECOMENDAR UN PROGRAMA DE EJERCICIO

Anteriormente se recomendaba evaluar a los pacientes asintomáticos con múltiples factores de riesgo para descartar enfermedad arterial coronaria. Bax y cols²⁶ no recomiendan el despistaje de rutina ya que la evidencia no es clara en cuanto al beneficio del despistaje y tratamiento de enfermedad cardíaca coronaria en pacientes asintomáticos. Por tanto, cada médico debe decidir en base a los criterios clínicos; a los pacientes de alto riesgo se les debe instruir para comenzar con períodos cortos de ejercicio de baja intensidad e incrementar la intensidad y la duración progresivamente. También se deben detectar aquellas condiciones que pudieran contraindicar ciertos tipos de ejercicio o predisponer a lesiones en el paciente, tales como hipertensión arterial no controlada, neuropatía autonómica severa y retinopatía proliferativa como se mencionó anteriormente. También se debe considerar la edad del paciente y el nivel previo de actividad física²³.

CONCLUSIÓN

Los efectos beneficiosos agudos y/o crónicos del ejercicio aeróbico, de resistencia o combinado tanto en control glucémico como en prevención de DM, justifican plenamente su prescripción y monitoreo en el paciente diabético o con factores de riesgo de desarrollarla. Antes de comenzar un programa de ejercicio, una adecuada evaluación clínica es la herramienta que permitirá detectar aquellas comorbilidades que pudieran contraindicar ciertos tipos de ejercicio o predisponer a lesiones en el paciente. Se debe prescribir actividad física a la mayoría de los pacientes diabéticos que sea posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan P. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007;30:203-9.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
4. Li G, Zhang P, Wang J. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-9.
5. Albright A, Franz M, Hornsby G. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1345-60.
6. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)* 2008;192:127-35.
7. Halse R, Bonavaud SM, Armstrong JL, McCormack JG, Yeaman SJ. Control of glycogen synthesis by glucose, glycogen, and insulin in cultured human muscle cells. *Diabetes* 2001;50:720-6.
8. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
9. Nishida Y, Higaki Y, Tokuyama K. Effect of mild exercise training on glucose effectiveness in healthy men. *Diabetes Care* 2001;24:1008-13.
10. Winnick JJ, Sherman WM, Habash D. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:771-8.
11. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:405-11.
12. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:837-43.
13. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complic* 2006;20:216-23.

14. Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, Galbo H. Physical training may enhance beta-cell function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:1024-31.
15. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2518-39.
16. Ferrara CM, McCrone SH, Brendle D, Ryan AS, Goldberg AP. Metabolic effects of the addition of resistive to aerobic exercise in older men. *Intl J Sport Nutr Exerc Metabol* 2004;14:73-80.
17. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:662-7.
18. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 1998;21:1353-5.
19. Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF, Brochu M, Ades PA. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:2463-8.
20. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
21. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Galbo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia* 1999;42:1282-92.
22. Colberg SR, Greco CR. Exercise in the Treatment and Prevention of Diabetes. *Curr Sports Med Rep* 2009;8:169-75.
23. ADA. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61.
24. Vinik A, Erbas T. Neuropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds Alexandria, VA, American Diabetes Association 2002:463-96.
25. Mogensen CE. Nephropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds Alexandria, VA, American Diabetes Association 2002:433-49.
26. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-36.

MARCADORES INFLAMATORIOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: RELACIÓN CON PERFIL LIPÍDICO, CONTROL METABÓLICO Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Marly Vielma¹, Mariela Sánchez², Lenin Valeri¹, Vanesa Villarroel³, Gabriela Arata-Bellabarba³, Mariela Paoli¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida. ²Unidad Clínica Endocrinológica y de Enfermedades Metabólicas, San Cristóbal, Táchira. ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela

RESUMEN

Objetivos: Determinar los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con DM1, en comparación con controles sin DM1, y su relación con el perfil lipídico, el control metabólico y la duración de la diabetes.

Métodos: Se seleccionaron 38 pacientes con DM1, sin complicaciones crónicas de la diabetes, 13 del Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A de Mérida y 25 de consultas Endocrinológicas del Táchira. Grupo control: 40 sujetos sin DM, ajustados por edad y sexo. Se obtuvieron datos demográficos y se realizó examen físico. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). La glicemia, triglicéridos (Tg), colesterol total (Ct) y C-HDL se cuantificaron por métodos enzimáticos, la Hb A1c por turbidimetría, la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible por quimioluminiscencia y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) por inmunoensayo

Resultados: La tensión arterial sistólica (TAS) estuvo más elevada en el grupo de estudio (DM1; $p=0,017$). El C-HDL mostró niveles significativamente mayores en el grupo de diabéticos ($p=0,0001$) y no se observaron diferencias significativas en el resto de los lípidos. La PCR no fue diferente entre los grupos pero mostró una correlación significativa y positiva con los marcadores de adiposidad (IMC y cintura) ($p=0,0001$), las cifras de tensión arterial ($p=0,002$) y la duración de la diabetes ($p=0,02$). El FNT α se encontró significativamente más alto en los pacientes diabéticos tipo 1 y presentó una fuerte correlación positiva con la glicemia ($p=0,0001$) y débil con la TAS ($p=0,01$).

Conclusiones: El nivel aumentado de FNT α en los niños diabéticos y las correlaciones positivas de este factor con la glicemia, así como de la PCR con la adiposidad, la tensión arterial y la duración de la DM1, sugieren una posible relación entre marcadores inflamatorios y DM1, sin embargo, se requieren estudios de seguimiento para determinar su importancia.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 1, marcadores inflamatorios, FNT α , PCR.

ABSTRACT

Objective: To determine the levels of inflammatory markers in patients with DM1 compared to controls without DM1, and their relationship with lipid profile, metabolic control and duration of diabetes.

Materials and Methods: We selected 38 patients from the Endocrinology Service of IAHULA, Mérida ($n = 13$) and Táchira endocrinologist consultations ($n = 25$) with DM1 without chronic complications of diabetes (Study Group). We selected 40 patients without diabetes mellitus, adjusted for age and sex to patients, who formed the control group. We used a questionnaire covering demographic data and physical examination. Then we calculated the body mass index and laboratory tests in serum were performed: glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, HbA1c, C-reactive protein (CRP) and tumour necrosis factor (TNF α).

Results: There was no statistical difference between study and control groups regarding age, weight, height and body mass index (BMI). Systolic blood pressure (SBP) was higher in the study group (DM1; $p=0.017$). HDL-C levels were significantly higher in the group of diabetic children ($p=0.0001$) and there were no significant differences in the other lipid. Levels CRP was not different between groups but showed a significant positive correlation with markers of adiposity (BMI and waist circumference) ($p=0.0001$), arterial blood pressure ($p=0.002$) and duration of diabetes ($p=0.02$). The FNT α was significantly higher in type 1 diabetic patients and showed a strong positive correlation with hyperglycemia ($p=0.0001$) and weak with SBP ($p=0.01$).

Conclusions: FNT α increased levels in diabetic children and the positive correlations of this factor with glycemia, as well as PCR with adiposity, blood pressure and duration of DM1, suggest a possible relationship between inflammatory markers and DM1, however, follow-up studies are needed to determine its importance.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, inflammatory markers, TNF α , CRP.

Artículo recibido en: Febrero 2010. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2010.

Dirigir correspondencia a: Dr. Mariela Paoli. paolimariela@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que representa un problema personal y de salud pública de enormes proporciones; tiene una frecuencia de alrededor del 0.2% en menores de 20 años¹. Se han descrito desórdenes inmunológicos e inflamatorios en la DM1, inicialmente relacionados con el desarrollo de la enfermedad y posteriormente con la presencia de complicaciones crónicas^{2,3}. Múltiples factores contribuyen a la muerte de las células β , los más estudiados son los productos de la insulinitis que incluyen las citoquinas proinflamatorias, entre ellas, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la interleucina-1 beta (IL-1 β), la proteína C reactiva (PCR) y el interferón gamma (IFN- γ). Cada una de estas citoquinas, dependiendo de su concentración, puede alterar el metabolismo normal de la célula β afectando la síntesis y secreción de insulina³. Chase y col⁴, encontraron que los niveles de PCR estaban aumentados antes de la elevación de la glucosa, en niños que progresaron a DM1; concluyeron que la PCR no se relaciona con la hiperglicemia y podría ser un marcador de riesgo para el progreso a DM1.

Algunas de estas citoquinas también han sido estudiadas como predictores de las diferentes complicaciones de la diabetes⁵. Así, marcadores biológicos de inflamación se han relacionado con la enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la PCR, la interleucina 6 (IL-6), el FNT α y la leptina, los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución de los niveles de adiponectina e interleucina 10 (IL-10); esta alteración de los marcadores inflamatorios en DM es debida a la hiperglicemia y la formación de productos avanzados de la glicosilación⁶.

Al respecto, Targher y col⁷ encontraron que en los diabéticos tipo 1 existe una inflamación subclínica crónica, que es independiente de las complicaciones macro y microvasculares, del hábito de fumar y de los factores de riesgo cardiovascular, y está directamente relacionada a la magnitud y duración de la hiperglicemia. Por su parte, Sridevi, y col⁸, refieren que el estado de la DM per se, confiere riesgo para desarrollar aterosclerosis, sin embargo los mecanismos por los cuales esto ocurre no están claros, aunque

se conoce que la inflamación es fundamental para el desarrollo de la misma, y la PCR es el prototipo de marcador inflamatorio; reportaron que la DM 1 presenta un estado proinflamatorio, que se evidencia por el incremento de los niveles de monocitos, IL6, anión superóxido y PCR. Gonzalez y col² mostraron que la actividad del TNF α está incrementada en sujetos con DM1 y neuropatía diabética, y sugieren que éste podría jugar un papel importante en la patogénesis y desarrollo de la misma.

En vista de la controversia presentada, se propuso realizar esta investigación para determinar la presencia de marcadores inflamatorios en pacientes con DM1 sin complicaciones crónicas, en comparación con controles sanos, así como establecer su relación con el perfil lipídico, la duración y el control metabólico de la diabetes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se seleccionaron 38 pacientes de la consulta del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida (n=13) y de varias consultas Endocrinológicas del Táchira (n=25), con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), quienes se encontraban en control permanente por estos servicios. El grupo de estudio estaba conformado por 17 pacientes (44,7%) de sexo femenino y 21 (55,3%) masculino, con una edad promedio de $14,93 \pm 4,51$ y un rango entre 5 y 28 años, 4 prepuberales, 19 con pubertad en evolución y 15 con pubertad completa. Todos se inyectaban mezclas de insulina, 26 recibían NPH con cristalina y el resto glargina con alguno de los análogos de acción rápida; 2 pacientes recibían adicionalmente metformin y 4 pacientes enalapril, por haber presentado hiperfiltración glomerular o microalbuminuria. Ninguno presentaba complicaciones crónicas de la diabetes, excepto por la fase 1, reversible, de la nefropatía diabética en los pacientes señalados. Se seleccionaron 40 sujetos sin diabetes mellitus, ajustados por edad y sexo a los pacientes, que conformaron el Grupo Control, de los cuales 17 (42,5%) eran de sexo femenino y 23 (57,5%) de masculino, con edad promedio de $15,08 \pm 4,25$, 5 prepuberales, 18 con pubertad en evolución y 17 con pubertad completa. Se descartaron los pacientes diabéticos tipo 1 con complicaciones crónicas propias

de la enfermedad, excepto la fase 1 de la nefropatía diabética, sujetos control o pacientes con DM1, que presentaran algún tipo de enfermedad infecciosa o cualquier otra patología que pudiera elevar los marcadores séricos inflamatorios (infecciones agudas, artritis reumatoide, obesidad, síndrome metabólico, entre otras) y sujetos control con antecedentes familiares de primera línea para diabetes.

Procedimiento: Una vez obtenido el consentimiento informado de los sujetos, o de los representantes en caso de los participantes menores de edad, se aplicó un cuestionario diseñado especialmente para la investigación, donde se tomaron datos demográficos como nombre, lugar y fecha de nacimiento, dirección, número de historia clínica, nombre del representante y teléfono.

Se interrogó sobre antecedentes familiares de la enfermedad y se realizó examen físico: edad, sexo, peso, talla, tensión arterial. Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula $IMC = \text{Peso}(\text{kg}) / \text{Talla}^2(\text{m})$. El IMC y la tensión arterial se compararon con las respectivas curvas venezolanas para edad y sexo y así se determinaron los percentiles de ubicación de cada participante.

A todos los participantes, luego de 8 horas de ayuno, sin haber recibido la dosis habitual de insulina, en el caso de los diabéticos, se tomó una muestra de sangre de la vena antecubital para la determinación inmediata de exámenes de laboratorio: glicemia, triglicéridos, colesterol total, C-LDL, C-HDL y HbA1c (solo en los diabéticos). Una parte de la muestra se centrifugó y se almacenó a -70°C hasta el procesamiento de la PCR y el TNF α . Con estos datos se calcularon las relaciones Tg/C-HDL, Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL. Al grupo de niños diabéticos se les determinó la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Se consideró buen control metabólico de la DM1 en mayores de 19 años si tenían HbA1c $< 7\%$, de 13 a 19 años $< 7,5\%$, de 6 a 12 años $< 8\%$ y en menores de 6 años $< 8,5\%$. Resultados mayores a éstos fueron considerados mal control metabólico.

Métodos: Los participantes fueron pesados utilizando una balanza estándar. La talla se determinó con el promedio de tres medidas realizadas con el estadiómetro de Harpenden. Se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio, en el brazo derecho extendido y con el sujeto sentado, prestando

atención en mantener el cero del esfigmomanómetro a la altura de la aurícula derecha, con un manguito apropiado que cubría completamente o por lo menos la mitad de la circunferencia del brazo sin sobrepasarlo, además de cubrir los 2/3 de la longitud del brazo. Se tomó como presión arterial sistólica (TAS) la lectura correspondiente a los primeros ruidos de Korotkoff y la diastólica (TAD) correspondiente a la desaparición de estos mismos ruidos. Se catalogó de acuerdo a las curvas de Fundacredesa, como HTA cuando se encontraban sobre el percentil 97 y como TA normal-alta (Pre-HTA) cuando se encontraban entre el percentil 90 y 97 para su edad y sexo. La determinación de la glicemia, Tg, Ct y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Boehringer Mannheim Diagnóstica y autoanalizador Technicon. El C-HDL se separó de las otras lipoproteínas presentes en el suero mediante la precipitación de las LDL, VLDL y quilomicrones con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotúngstico e iones de magnesio, quedando en el sobrenadante solo el C-HDL. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald $C\text{-}LDL = Ct - (Tg/5 + C\text{-}HDL)$. La HbA1c se midió por turbidimetría. La PCR ultrasensible se determinó por quimioluminiscencia utilizando kits comerciales de Simens Health Care Diagnostic CA, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 7,5 y 4,1 respectivamente, y el TNF α se midió por inmunoensayo con reactivos de DRG International, Inc, USA, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 6,5 y 5,4 respectivamente. La glicemia, lipidograma y HbA1c de los pacientes con DM1 procedentes del Estado Táchira se determinaron en los Laboratorios Biomédicos Nacionales C.A de San Cristóbal. La glicemia, lipidograma y HbA1c de los pacientes con DM1 procedentes del Estado Mérida y todas las determinaciones de PCR, se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA, y el TNF α en el Laboratorio de Neuroendocrinología del Departamento de Fisiopatología de la Universidad de Los Andes.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Institución para la realización del trabajo.

Análisis estadístico: Los datos se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio \pm desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. Las

variables TAS, TAD, Glicemia, Tg, relación Tg/C-HDL, PCR y TNF α mostraron una distribución diferente a la normal; el resto de las variables continuas presentaron una distribución normal. La diferencia entre los promedios de las variables continuas de pacientes versus controles se determinó mediante la aplicación de la t de Student para muestras independientes, cuando tuvieron una distribución normal, y la aplicación del test no paramétrico de Mann-Whitney cuando la distribución fue diferente a la normal. De igual manera, la diferencia entre los promedios de las variables continuas entre pacientes con buen versus mal control metabólico y entre pacientes con más de 5 años de diabetes versus pacientes con menos o igual a 5 años de diabetes, se determinó mediante la aplicación de la t de Student para muestras independientes o el test de Mann-Whitney, según correspondiera. Además, se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las variables. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los datos antropométricos y de tensión arterial en el grupo de estudio (DM1) y en su grupo control. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos en lo referente a edad, peso, talla, e índice de masa corporal (IMC). La mayoría de los participantes tenían un IMC normal, solo 8 (21,1%) de los pacientes diabéticos y 3 (7,5%) de los controles tenían sobrepeso (diferencia no significativa) y no hubo sujetos con obesidad. En general

Tabla I. Datos antropométricos y de tensión arterial en el grupo de estudio (DM1) y en el grupo control.

Variable	Pacientes DM1 n=38	Controles n=40	Valor p
Edad (años)	14,93 \pm 4,51	15,08 \pm 4,25	0,876
Sexo F(%)	17(44,7)	17(42,5)	0,842
M(%)	21(55,3)	23(57,5)	
Peso (kg)	48,46 \pm 12,67	49,11 \pm 13,04	0,825
Talla (cm)	153,32 \pm 0,12	155,95 \pm 0,13	0,367
IMC (kg/m ²)	20,22 \pm 3,24	19,78 \pm 2,80	0,519
Cintura (cm)	71,43 \pm 8,66	71,32 \pm 8,92	0,956
TAS (mm Hg)	102,89 \pm 10,63	97,20 \pm 11,48	0,017*
TAD (mm Hg)	67,11 \pm 7,68	67,05 \pm 9,52	0,883

Datos presentados en X \pm DE. *Estadísticamente significativo
IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica;
TAD: Tensión arterial diastólica.

fueron grupos comparables. La tensión arterial sistólica (TAS) se encontró más elevada en el grupo de estudio (DM1) que en el grupo control (102,89 \pm 10,63 versus 97,20 \pm 11,48; $p=0,017$), mientras que la tensión arterial diastólica (TAD) fue similar. No hubo casos de hipertensión arterial en el grupo de estudio ni en el grupo control.

En la tabla 2 se muestran las variables estudiadas de laboratorio (Glicemia, Lipidograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) en el grupo de estudio (DM1) y en el grupo control. Como era de esperar, los niveles de glicemia fueron significativamente más altos en los diabéticos que en los controles sanos. No se observaron diferencias significativas en relación a los niveles de Tg, Ct y C-LDL; el C-HDL mostró niveles significativamente mayores en el grupo de niños diabéticos (50,64 \pm 13,27 vs 38,86 \pm 8,85; $p=0,0001$), así como las relaciones Tg/C-HDL ($p=0,006$), Ct/C-HDL ($p=0,003$) y C-LDL/C-HDL ($p=0,001$). Con respecto a los marcadores inflamatorios, la PCR no fue diferente entre los grupos, mientras que el FNT α se encontró significativamente más elevado en el grupo de DM1 (1,10 \pm 0,29 vs 0,49 \pm 0,10; $p=0,0001$). Analizando el grupo de paciente diabéticos de acuerdo al sexo, se observó que el IMC estuvo significativamente mas alto en el sexo femenino (21,81 \pm 3,54 vs 18,92 \pm 2,34; $p=0,008$); el resto de las variables no fueron diferentes.

Se observó, en el grupo de diabéticos, que 15 (39,5%) estaban en buen control y 23 (60,5%) en mal control. La edad, el índice de masa cor-

Tabla II. Valores de Glicemia, Lipidograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) en el grupo de estudio (DM1) y en el grupo control.

Variable	Pacientes DM1n=38	Controles n=40	Valor p
Glicemia (mg/dL)	182,08 \pm 84,35	82,76 \pm 8,28	0,0001*
Tg (mg/dL)	95,92 \pm 55,30	91,11 \pm 47,99	0,865
Ct (mg/dL)	159,58 \pm 32,81	155,00 \pm 30,46	0,525
C-HDL (mg/dL)	50,64 \pm 13,27	38,86 \pm 8,85	0,0001*
C-LDL (mg/dL)	88,82 \pm 31,69	96,76 \pm 25,22	0,224
Rel Tg/C-HDL	2,12 \pm 1,67	2,53 \pm 1,68	0,006*
Rel Ct/C-HDL	3,38 \pm 1,17	4,12 \pm 0,97	0,003*
Rel C-LDL/C-HDL	1,93 \pm 0,93	2,58 \pm 0,78	0,001*
PCR (mg/L)	0,735 \pm 1,19	0,727 \pm 1,13	0,736
FNT α (pg/mL)	1,102 \pm 0,29	0,491 \pm 0,10	0,0001*

Datos presentados en X \pm DE. *Estadísticamente significativo

poral, los años de duración de la diabetes y las cifras de TAS y TAD no fueron diferentes al comparar el grupo de diabéticos según el control metabólico. En la tabla 3 se muestran los valores de glicemia, HbA1c, lipidograma, PCR y FNT α en el grupo de estudio (DM1), clasificado en buen y mal control metabólico. Además de la glicemia y la HbA1c, que era de esperar que estuvieran más altos en el grupo de mal control, se encontraron los niveles de Tg ($p=0,002$), y de la relación Tg/C-HDL ($0,004$) también significativamente más altos en los mal controlados. La dosis de insulina fue similar. La PCR y el FNT α estuvieron más altos en el grupo de mal control pero no de manera significativa. Hubo una correlación positiva y significativa de los niveles de Tg con la HbA1c ($r=0,381$; $p=0,018$) y con la glicemia ($r=0,298$; $p=0,008$).

En el cuadro de correlaciones, incluyendo todos los participantes, se encontró que la PCR se relacionó positivamente con el IMC ($p=0,0001$), la cintura ($p=0,0001$), la TAS ($p=0,002$), la TAD ($p=0,029$) y negativamente con el C-HDL ($p=0,05$). El FNT α se relacionó positivamente con la TAS ($p=0,012$), los niveles de glicemia ($p=0,0001$) y de C-HDL ($p=0,01$). No se observó correlación de la PCR con la glicemia, la HbA1c y los Tg. El FNT α no se correlacionó con las medidas de adiposidad (Tabla 4).

Al clasificar a los pacientes con DM1 (Grupo de Estudio) de acuerdo a la duración de la

Tabla III. Valores de Glicemia, Lipidograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) en el grupo de estudio (DM1), clasificado de acuerdo al control metabólico.

Variable	Buen control n=15	Mal control n=23	Valor p
Glicemia (mg/dL)	124,33 \pm 71,30	219,74 \pm 70,54	0,0001*
HbA1c (%)	5,75 \pm 1,19	10,09 \pm 2,29	0,0001*
Dosis Insulina (mg/kg/día)	0,88 \pm 0,31	0,74 \pm 0,24	0,142
Tg (mg/dL)	67,13 \pm 23,85	112,33 \pm 62,42	0,002*
Ct (mg/dL)	153,51 \pm 26,28	161,42 \pm 35,85	0,470
C-HDL (mg/dL)	53,89 \pm 11,49	48,59 \pm 14,47	0,244
C-LDL (mg/dL)	84,72 \pm 29,09	89,75 \pm 33,35	0,639
Rel Tg/C-HDL	1,32 \pm 0,58	2,61 \pm 1,96	0,004*
Rel Ct/C-HDL	2,95 \pm 0,77	3,61 \pm 1,33	0,100
Rel C-LDL/C-HDL	1,68 \pm 0,73	2,07 \pm 1,03	0,210
PCR (mg/L)	0,580 \pm 1,01	0,834 \pm 1,31	0,153
FNT α (pg/mL)	1,069 \pm 0,33	1,122 \pm 0,27	0,478

Datos presentados en X \pm DE. *Estadísticamente significativo

Tabla IV. Correlaciones significativas de la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) con las variables estudiadas en los 78 niños (DM1 y Controles).

Variable	PCR	FNT α
IMC	$r=0,480$ $p=0,0001$	ns
Cintura	$r=0,430$ $p=0,0001$	ns
TAS	$r=0,355$ $p=0,002$	$r=0,285$ $p=0,012$
TAD	$r=0,249$ $p=0,029$	ns
Glicemia	ns	$r=0,588$ $p=0,0001$
C-HDL	$r=-0,224$ $p=0,050$	$r=0,290$ $p=0,010$

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica

enfermedad, en más de 5 años y menos de 5 años de evolución de la misma, se observa que quedan 18 pacientes en cada grupo. La edad promedio de los pacientes con una duración de más de 5 años de la enfermedad es mayor ($16,90 \pm 5,0$ vs $13,76 \pm 3,37$; $p=0,03$), así como también son mayores los promedios del IMC, el cual no llega a ser significativo ($21,27 \pm 2,86$ vs $19,25 \pm 3,49$; $p=0,06$) y de las cifras de TAS ($107,22 \pm 10,18$ vs $100,00 \pm 9,07$; $p=0,03$) y TAD ($70,00 \pm 8,40$ vs $65,00 \pm 6,18$; $p=0,05$), con diferencias significativas (Fig. 1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables metabólicas y en los marcadores inflamatorios estudiados entre estos grupos. En la matriz de correlación de los pacientes con DM1, analizando los años de

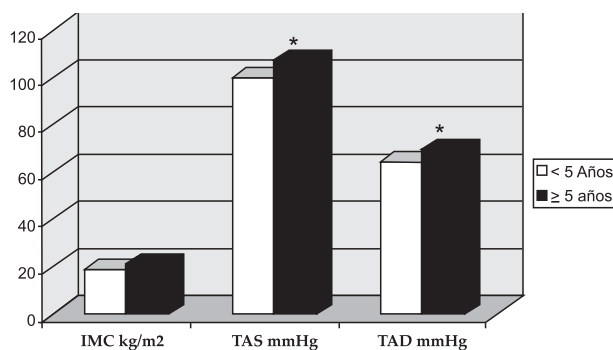


Fig. 1. Promedios del índice de masa corporal (IMC), de la tensión arterial sistólica (TAS) y de la tensión arterial diastólica de los pacientes con DM1, de acuerdo a la duración de la diabetes, menos de 5 años y más de 5 años. * $p<0,05$.

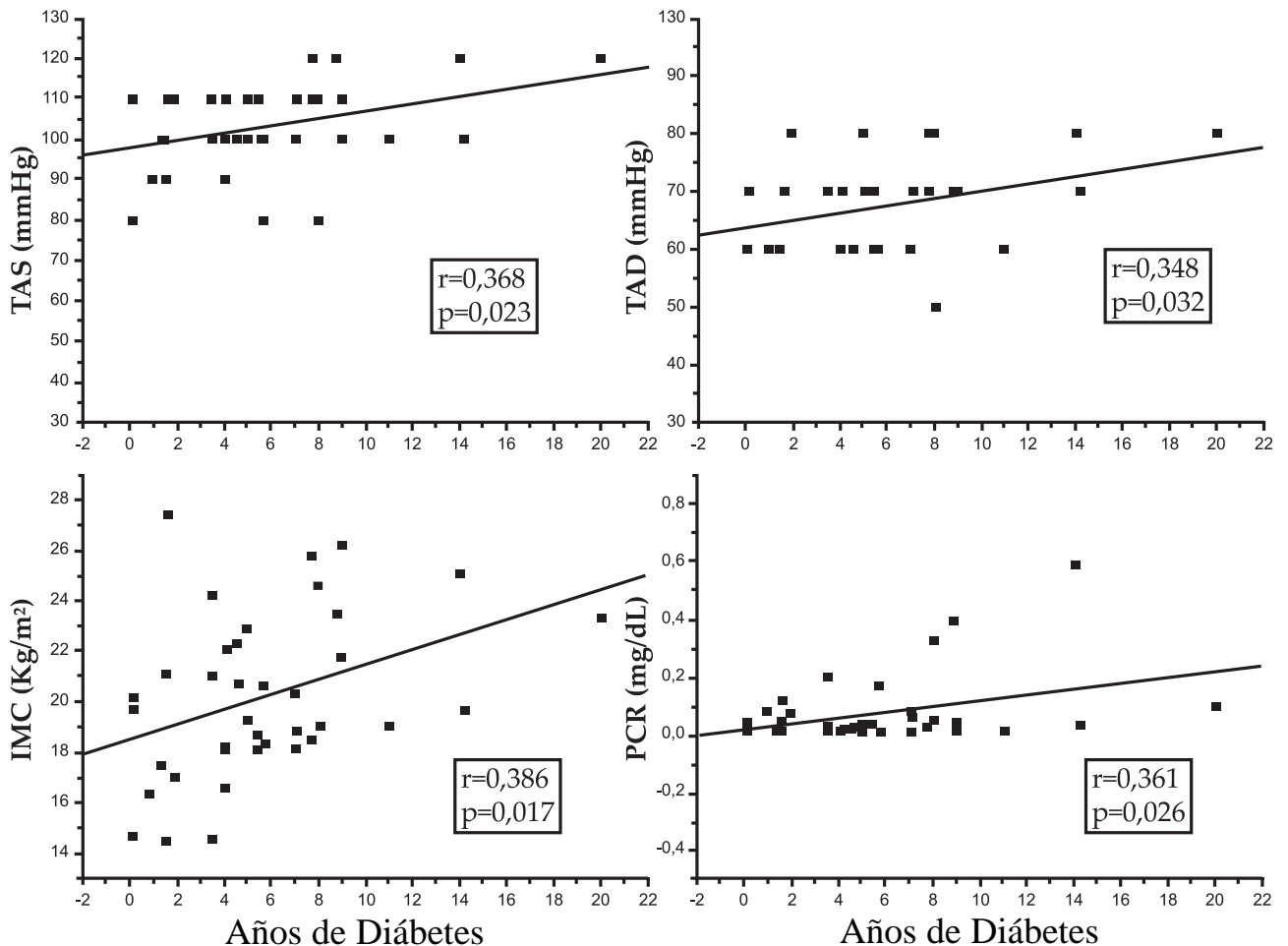


Fig. 2. Correlaciones de los años de duración de la diabetes con la tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD), el índice de masa corporal (IMC) y la proteína C reactiva (PCR).

duración de la diabetes, se encontró que el tiempo de evolución de la diabetes presentó una correlación positiva con la TAS ($p=0,01$), la TAD ($p=0,03$), el IMC ($p=0,01$) y la PCR ($p=0,02$) (Fig. 2).

DISCUSIÓN

Cada año, 70.000 niños de 14 años o menos desarrollan DM1 y se calcula que actualmente hay aproximadamente 440.000 niños con esta patología en el mundo. Además, la mayoría de las poblaciones estudiadas han mostrado una incidencia en aumento. El estudio EURODIAB⁹, muestra un aumento anual general de alrededor de un 3%, siendo el grupo de edad entre 0 y 4 años el que presenta un mayor índice de aumento con un 4,8%. Se observa también que en la mayoría de las poblaciones, las niñas y los niños se ven igualmente afectados¹⁰.

En el presente trabajo se incluyeron 38 pacientes con DM1 y 40 sujetos control, que

presentaban características antropométricas y edades similares y comparables. No hubo pacientes con HTA franca, sin embargo la TAS se encontró más elevada en el grupo de estudio (DM1). Es común que no haya HTA en pacientes con DM1 sino hasta que aparezcan las complicaciones microvasculares; nuestro grupo de diabéticos no presentaba aún complicaciones crónicas de DM. El EURODIAB Prospective Complications Study⁹ muestra una frecuencia de 57,5% de HTA entre los pacientes diabéticos tipo 1 con complicaciones vasculares, cifra significativamente mayor al 13% de HTA entre aquellos sin complicaciones vasculares. En nuestro estudio, se observó una correlación positiva y significativa de la TA con los años de duración de la diabetes y los pacientes que tenían más de 5 años de evolución de la diabetes, y que eran de mayor edad; éstos presentaron cifras mayores de TAS y TAD, similar a lo reportado por Schwab y col¹¹, quienes

encontraron mayores porcentajes de HTA en los grupos de DM1 de mayor edad cronológica. Los niveles de Tg, Ct y C-LDL no mostraron diferencias significativas en comparación con los controles, similar a lo hallado por otros, quienes solo observaron niveles más altos de Ct en los diabéticos, sin cambios en el resto del perfil lipídico^{12,13}. Los valores de C-HDL de nuestros pacientes fueron significativamente mayores que los controles, resultados que concuerdan con los obtenidos por Valabhji y col¹⁴ quienes comentan sobre la paradoja de alta incidencia de enfermedad coronaria con niveles normales o altos de HDL en los diabético tipo 1. También Molith y col¹⁵ en su trabajo hacen referencia a altos niveles de C-HDL, los cuales podrían ser protectores en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la DM1. En algunos reportes de estudios grandes en diabéticos tipo 1 se notan niveles altos de C-HDL, incluso mayores a los nuestros, entre 59 y 60 mg/dL¹¹. Estamos de acuerdo con lo comentado por Maahs y col¹³, sobre el hallazgo de que los niveles de los lípidos en pacientes con DM1 son comparables o mejores que en adultos no diabéticos, menores niveles de C-LDL y mayores de C-HDL. El mal control de la diabetes altera el perfil lipídico, lo que se demuestra en nuestros resultados, donde el promedio de los Tg y de la relación Tg/C-HDL fue significativamente mayor en los pacientes con mal control de su diabetes, y además, en apoyo a este hallazgo, se encontró una correlación positiva y significativa de los Tg con la glicemia y la HbA1c.

La inflamación juega un importante rol en el proceso arteriosclerótico y los marcadores de inflamación, tales como la PCR y el FNT α , se han correlacionado con el grado de arteriosclerosis en adultos y adolescentes con diabetes y han estado independientemente asociados con el grosor de la capa íntima-media carotídea^{16,17}. Al parecer, la PCR se encuentra elevada en los pacientes diabéticos de muy reciente diagnóstico, en asociación con la insulinitis¹², e incluso se han propuesto sus niveles como predictores para el desarrollo de diabetes mellitus ya que se encuentran elevados antes de iniciarse la hiperglicemia^{4,18}. Posteriormente, los niveles de PCR pueden ser comparables a los sujetos sin diabetes¹², y finalmente elevarse en relación a los procesos inflamatorios que conllevan a las complicaciones crónicas. Los participantes con DM1 ya tenían un año o más de diagnóstico,

aún sin complicaciones crónicas y se observó que los niveles de PCR no fueron diferentes a los controles, como también lo refieren otros autores^{12,19}. Sin embargo, hay estudios donde encuentran niveles elevados de PCR y también de otros marcadores inflamatorios, independientemente de las complicaciones micro y macrovasculares, del hábito de fumar o de otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular, refiriendo que esta inflamación subclínica está estrechamente relacionada a la magnitud y duración de la hiperglicemia⁷. En nuestro estudio, la PCR presentó una fuerte correlación positiva con los marcadores de adiposidad, mientras que no se obtuvo correlación con los niveles de glicemia ni de HbA1c; estos resultados están de acuerdo con el estudio de Schaumberg y col²⁰, realizado con los datos de los pacientes diabéticos tipo 1 incluidos en el estudio DCCT, donde observaron que los niveles de PCR no son diferentes entre el grupo con tratamiento convencional (con niveles más altos de HbA1c), en comparación con los de tratamiento intensivo, (con niveles más bajos de HbA1c), pero sí son más altos entre aquellos que ganaron más peso.

El FNT α se encontró significativamente más elevado en el grupo de DM1 en comparación con los controles, resultados semejantes a los encontrados por otros autores^{2,21}, quienes sugieren que la hiperglicemia crónica del diabético genera productos de la glicosilación avanzada, con formación de radicales libres que podrían estimular la producción del FNT α , que en conjunto, contribuirían en la génesis de la neuropatía diabética, así como también, según Behl y col²², en la patogénesis de la retinopatía diabética y según González y col²¹, en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del diabético tipo 1. Proponen que los niveles de FNT α podrían utilizarse como predictores de las complicaciones crónicas de la diabetes. Nuestros pacientes, no tenían complicaciones crónicas de la diabetes, pero en concordancia con lo anterior, mostraron una correlación positiva y significativa del FNT α con la glicemia, mientras que no hubo correlación con el IMC. Al respecto, hay gran controversia en la literatura, ya que algunos autores encuentran asociación de este marcador con la adiposidad¹⁹ y otros reportan elevaciones del mismo, independientemente del control glicémico y la resistencia a la insulina².

La investigación de la relación entre los marcadores inflamatorios y la diabetes mellitus tipo 1 es relativamente reciente, y se encuentra una gran controversia en la literatura, por lo que se considera que este estudio es un aporte más al conocimiento en ésta área. Solo estudios de seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1, desde su inicio, incluyendo sus complicaciones, podrían esclarecer esta asociación con los diferentes marcadores inflamatorios.

Se concluye que las cifras de tensión arterial sistólica se encontraron más altas en el grupo de diabéticos, aunque no hubo casos de hipertensión arterial franca, y se correlacionaron positivamente con la duración de la enfermedad; el perfil lipídico de los pacientes con DM1 fue similar al de los controles, e incluso mejor, ya que mostró mayores niveles de C-HDL, sin embargo, el mal control de la diabetes conlleva a elevación de los triglicéridos y de la relación Tg/C-HDL. La PCR no fue diferente entre pacientes diabéticos y controles, pero demostró una correlación significativa y positiva con los marcadores de adiposidad (IMC y cintura), las cifras de tensión arterial y la duración de la diabetes; el FNT α se encontró significativamente más alto en los pacientes diabéticos tipo 1 y presentó una fuerte correlación positiva con la hiperglicemia; esto sugiere una relación entre marcadores inflamatorios y DM1, sin embargo, son necesarios estudios de seguimiento para determinar su importancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nicolino M. P. Chatelain. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo. Diabetes mellitus infantil. Tercera edición, 2002. McGraw Hill. Madrid – España: 1123 – 1130.
- González C, Mauricio D, Richartt C, Broch M, Caixas A, Simon I, Vendrell J. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF – α system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 525 – 529.
- Manrique C, Silva D. Apoptosis de las Células Beta del Páncreas durante la Diabetes tipo 1 2006. Consultado en (<http://www.revmed.unal.edu.co/revistafm/v54n3/v54n3a04.html>).
- Chase HP, Cooper S, Osberg I, Stene LC, Barriga K, Norris J, Eisenbarth GS, Rewers M. Elevated C-reactive levels in the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2569 – 2573.
- Contreras M. Diabetes y PPARs: Un enfoque integral. *Diabetes e Inflamación* 2002;15 – 19.
- Ronti T, Lupatelli G, Mannarini F. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355 - 365.
- Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zerani L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabetes Uk. Diabetic Medicine* 2005; 22: 999-1004.
- Sridevi D, Nicole G, Steve G, Janice W, Eric M, Ishwarlal J. Increased monocyte activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 771-779.
- Schram M, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P. (EURODIAB) Vascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function as Determinants of Inflammatory Markers in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2165-2173.
- Gyula S. La diabetes en niños: tendencias cambiantes dentro de una epidemia emergente. *Diabetes Voice* 2007; 52. Número especial.
- Schwab O, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl R. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27.358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 218 – 225.
- Ladeia A, Eridan S, Carol L, Agnaluce M, Angela H, Luis A. Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 424 – 426.
- Maahas D, Wadwa P, Bishop F, Daniels S, Rewers M, Kungensmith G. Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr* 2008; 153:458-465.
- Valabhji J, Donovan J, McColl J, Schachter M, Richmond W, Elkeles S. Rates of cholesterol esterification and esterified cholesterol net mass transfer between high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002; 19:424-428.
- Molith M, Rupp R, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:78 - 82.
- Jialal J, Devaraj J, Venugopal S. C reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hipertensión* 2004; 44:6-11
- Schalkwijk C, Stehouwer R. C reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification. *Diabetes Care* 2002; 25: 1813-1817.

18. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, Antikainen R, Sundvall J, Salomaa V. Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: A prospective Finnish Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2099-2105.
19. Gunczler P, Lanes R, Arlette S, Livia V, Ramon Y. Coronary artery calcification, serum lipids, lipoproteins, and peripheral inflammatory markers in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J. Pediatric* 2006;149: 320-323.
20. Schaumberg D, Glynn R, Jenkins A, Lyons T, Rifai N, Manson J, Ridker P, Nathan D. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation* 2005; 111:2446-2453.
21. González C, Giménez P, Richart C, Broch M, Caixas A, Simon I, Mauricio D, Vendrell J. The tumour necrosis factor (TNF) – α system is activated in accordance with pulse pressure in normotensive subjects with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrino* 2005; 153: 687 – 691.
22. Behl Y, Krothapalli P, Desta T, DiPiazza A, Roy S, Graves DT. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor-alpha production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2008; 172:1411-1418.



RESÚMENES DE ARTÍCULOS

Diabetes

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN EL CONTEXTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UN ADOLESCENTE PORTADOR DE SÍNDROME DE PRADER WILLI: A PROPÓSITO DE UN CASO

Miguel Sánchez M, Yajaira Briceño, Gerardo Rojas, Lucía Villamizar, Darling Dávila, Yuraima Villarreal

Servicio de Endocrinología, IAHULA-ULA, Mérida-Venezuela

Objetivos: Presentar caso de adolescente con síndrome de Prader Willi quien ingresa por cetoacidosis diabética en el contexto de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Caso clínico: Adolescente masculino de 14 años de edad, con enfermedad actual de 3 días de evolución, caracterizada por dolor abdominal en epigastrio e irradiado a hipocondrio derecho, acompañado de náuseas y vómitos en múltiples oportunidades; concomitantemente poliuria, polidipsia, astenia y adinamia. Antecedente personal de retardo psicomotor, con hipotonía generalizada desde el nacimiento. Examen físico: FC 130 x'; FR 32x'; Peso 100 kg; Talla 150 cm; IMC 43 kg/m². En malas condiciones generales, deshidratado. Equimosis en miembros superiores y tórax. Pupilas midriáticas no reactivas a la luz. Mucosa oral seca, múltiples caries dentales, no tiromegalia, acantosis nigricans en cuello y axilas. Respiración

tipo Kussmaul, ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdicos. Abdomen globoso a expensas de tejido adiposo con estrías rosadas. Pies y manos pequeñas en relación con cuerpo. Genitales: Pene 2,5 cm, testículos indurados en bolsas escrotales menores de 2 cc. Neurológico: somnoliento, Glasgow 10 puntos. Laboratorio: glicemia 463 mg/dl, pH 6.92, HCO₃: 4,4mmol/L, EB: -28,2, Péptido C 7ng/ml. Se complica con neumotórax derecho, insuficiencia renal crónica reagudizada y fallece por falla multiorgánica

Conclusiones: La resistencia a la insulina y la DM2 se presentan en una alta frecuencia en pacientes con síndrome de Prader-Willi, el cual es un desorden multisistémico complejo, de causa neurogenética, que similar a nuestro paciente, se caracteriza por hipotonía muscular severa pre y post natal, obesidad progresiva desde el segundo año, retardo psicomotor y del crecimiento, manos y pies pequeños, hipogonadismo, alteraciones de conducta y de la personalidad. En estos casos se debe hacer descarte de DM2 para lograr un diagnóstico y tratamiento precoz y evitar las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad.

Palabras claves: Síndrome Prader Willi, cetoacidosis, diabetes tipo 2.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO ASOCIADO A HIPOGLICEMIA PERSISTENTE EN LACTANTE MENOR: A PROPÓSITO DE UN CASO

María Alejandra Vergel, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Maricelia Fernández, Marjorie Villalobos¹, Maracelly Mederico

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivos: Presentar caso clínico de lactante menor con hipoglicemia secundaria a déficit de hormona de crecimiento (GH) y cortisol.

Caso clínico: Lactante menor masculino de 11 meses de edad, con cuadro de debilidad y crisis tónico clónicas generalizadas, sin relajación de esfínteres, de 3 meses de evolución asociado a hipoglicemia. Examen Físico: Peso: 9,2 kg (Pc 25), Talla: 69 cm (Pc 3), dentro de su potencial genético, sin déficit psicomotor, con velocidad de crecimiento en el seguimiento de 18,3 cm/año (Pc 75-90) Paraclínicos: glicemia 19 mg/dL, prueba de glucagon para descarte de glucogenosis hepática:

glicemia basal 40 mg/dL, 15minutos: 71 mg/dL, 30minutos: 88 mg/dL. Perfil hormonal en hipoglicemia, T4L: 0,87 ng/dL, TSH: 1,37 µU/mL, Insulina 4,3 mU/mL. Funcionalismo hepático y renal normales, lipidograma normal, ausencia de cuerpos cetónicos en orina, aminoácidos en sangre y orina normales. Por persistir hipoglicemia a pesar de aporte elevado de dextrosa, se realizan en hipoglicemia: cortisol 11,3 µg/mL, GH 0,29 ng/mL, IGF-1:<25 ng/mL y marcadores tumorales (negativos). Imagenología: RMN cerebral, ultrasonido abdominal y RX de tórax normales. Con estos datos se hace diagnóstico de Déficit de GH y probable Déficit de Cortisol.

Conclusiones: La hipoglucemia se presenta en 20% de los casos de déficit de GH, con niveles disminuidos de cortisol y una velocidad de crecimiento dentro de parámetros normales, a expensas de otros factores de crecimiento encargados de preservarla.

Palabras claves: Hipoglucemia, déficit de hormona de crecimiento (GH), diagnóstico y tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y HALLAZGO DE LA RETINOPATÍA POR ESTUDIO FOTOGRAFICO DE LA RETINA

Franklin Matute, Glida Hidalgo, Carlos Albano, Alfonso J. Rodríguez-Morales

Servicio de Endocrinología, Hospital de niños "JM De Los Ríos. Caracas-Venezuela

Objetivos: Describir las características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) controlados en el servicio de endocrinología, con diagnóstico de retinopatía por estudio fotográfico.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo. Se revisaron las historias clínicas de 24 pacientes con DM1 y retinopatía diagnosticada a través del programa de evaluación fotográfica del fondo de ojo del Joslin diagnostic center.

Resultados: La edad promedio del diagnóstico de retinopatía fue a los 17,3±2,4 años con un intervalo entre el diagnóstico de DM y el de retinopatía de 6,4 a 13 años; el 95,8% de los pacientes

eran púberes al momento del diagnóstico. La retinopatía se presentó con mayor frecuencia en los varones (71%) y fue no proliferativa en el 96% de los pacientes. Solo 1 paciente presentó hipertensión arterial. La mediana de la HbA_{1c} fue de 10,1% ±1,4%. El 65,2% presentaron dislipidemias. De 20 pacientes evaluados por nefrología, el 80% presentaron nefropatía. De 16 pacientes con electromiografía 56,3% presentaron neuropatía.

Conclusiones: La retinopatía diabética es infrecuente en la edad pediátrica, sin embargo comienza a instaurarse en este período y como se muestra en este trabajo, la mayoría de nuestros pacientes ya en etapa puberal tienen una alta frecuencia de factores de riesgo y un mal control metabólico por lo que se recomienda tomar medidas adecuadas desde la edad pediátrica.

Palabras claves: Retinopatía, diabetes mellitus tipo 1, características clínicas.

ESTUDIO COMPARATIVO DEL COSTO ANUAL DE TRATAMIENTO DE INSULINA GLARGINA E INSULINA DETEMIR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN VENEZUELA

María Esperanza Velásquez¹, Zully Andreína Réquiz²

¹Servicio de Endocrinología Pediátrica Hospital JM de los Ríos, ²Asesor Médico Sanofi Aventis de Venezuela

Objetivo: El ensayo clínico aleatorizado Rosentock compara eficacia y seguridad de insulina glargina (IG) e insulina detemir (ID), añadidas a antidiabéticos orales durante 52 semanas. En este trabajo se comparan costos anuales de tratamiento con ID e IG, los insumos asociados a su uso, a través de un modelo de farmacoeconomía con el fin de evaluar el impacto económico en Venezuela.

Métodos: Usando datos según estudio Rosenstock se calculó costo anual de tratamiento con ID e IG, considerando además costos de insumos para automonitoreo (cintas reactivas, agujas, lancetas). Dosis promedio ID 0,78 UI/Kg/día (0,52 UI/Kg/día para una administración diaria [45% sujetos], 1,00 UI/Kg/día para dos administraciones diarias [55% sujetos]); IG 0,44 UI/

Kg/día. Peso corporal: 89,7Kg para ID una vez/día, 91,1Kg para ID dos veces/día, y 91,3 para IG. El costo de las insulinas corresponde al promedio del informe marzo 2010 de International Marketing Services. Para el cálculo de los costos de insumos para automonitoreo, se consideró que con ID, 45% realizaría automonitoreo una vez/día, 55% dos veces/día. Con IG, realizarían automonitoreo una vez/día. El costo de los insumos para automonitoreo corresponde al precio promedio de venta en Venezuela.

Resultados: El costo por UI de ID BsF 0,28; IG BsF 0,36. Costo diario promedio de ID fue de BsF 11,52; IG BsF 9,39. El costo unitario por cinta reactiva: BsF 3,42; aguja BsF 2,7. El ahorro generado por IG al compararse con ID en un año representa BsF 1751,67 correspondiendo a un 23%.

Conclusión: El tratamiento con IG vs ID es una opción con eficacia y tolerabilidad comparables. Basado en el modelo Rosenstock, los costos anuales son menores para IG, lo que permite un ahorro de hasta BsF 1751,67 por paciente/año.

Palabras Clave: Farmacoeconomía, insulina glargina, insulina detemir.

EXPERIENCIA CON INSULINA GLARGINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS

María E. Velázquez B., Ana M. García P., Mónica D. Navarro A. Luz M. Rondón F, Marvelys Pérez, Angela Farías

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos". Caracas-Venezuela

Objetivos: Evaluar la eficacia de Insulina Glargina (IG) en el control metabólico de los niños y adolescentes con Diabetes Mellitus (DM) que acudieron al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "JM de los Ríos", en el periodo Enero-Julio 2009.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de DM con edades entre 0 y 23 años que recibían IG como terapia basal-bolus. Se evaluaron edad, sexo, tipo de DM, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de uso de IG, Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) antes del inicio de tratamiento, posteriormente a los 3 y 6 meses de iniciada la misma, dosis, intervalo de administración y frecuencia de eventos de hipoglicemia.

Resultados: Del total de 301 pacientes con DM evaluados, el 9,6% recibían IG. El 82,8% tenía diagnóstico de DM tipo 1,

17,2% DM tipo 2. El 51,7% eran del sexo femenino y 48,3% masculino. El 68,9% eran adolescentes (13-17 años). El tiempo de tratamiento con IG fue en promedio 1,42 años \pm 1,28 años. Los valores de HbA1c, antes de iniciar el tratamiento con IG: 9,12% \pm 2,6, a los 3 meses de tratamiento 8,5% \pm 1,74 (P >0,05) y luego de 6 meses 8,38% \pm 1,79 (P >0,05) con un descenso de 6,7% a los 3 meses, y de 8,1% a los 6 meses, con respecto al valor inicial. El 41,3% refirió eventos de hipoglicemia durante el tratamiento con IG, ninguna severa. La dosis promedio fue 0,45 \pm 0,23 Ud/Kg/día. El 89,6% de los pacientes recibían dosis única, diaria matutina.

Conclusiones: No se encontraron diferencias significativas en relación con el control metabólico evaluado en base a niveles de HbA1c. En la mayoría de los pacientes, el esquema de dosis única diaria fue suficiente para alcanzar adecuada disminución de los niveles de glucosa plasmática. Ningún paciente presentó eventos de hipoglicemia severa.

Palabras claves: Insulina glargina, HbA1c, diabetes mellitus.

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE PIE DIABÉTICO DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO Y SU COMPARACIÓN CON ESTÁNDARES INTERNACIONALES

Yulimar Bolívar, María Gabriela Mena, Sara Brito, Fernández Montequín, Blas Chacín, Mary Lares, Rosany Delgado, Laura Díaz, Alejandra Silva y Carmen Lincon

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas y Departamento de Cirugía del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

Objetivos: El Pie diabético, según el Consenso Internacional sobre Pie Diabético es una infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores que afectan a pacientes con diabetes mellitus. Con este estudio se pretendió evaluar y hacer seguimiento a los pacientes con pie diabético que asistieron a la Unidad de Pie Diabético del Hospital Militar para tener estadísticas propias de la región y de nuestra institución que nos permitan ser más específicos en el tratamiento y formar las bases para otras investigaciones sobre este tema.

Métodos: Se evaluaron 763 pacientes, ingresados en la consulta de la unidad de pie diabético del servicio de Endocrinología

del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", atendidos por un grupo multidisciplinario de endocrinólogos, cirujanos y traumatólogos desde Agosto 2008 a Diciembre 2009. La muestra estudiada fue de 763 pacientes de los cuales 61,60 % correspondieron al sexo masculino y 38,40 % al femenino, 74,69% fueron pacientes entre 50-70 años, hombres de 59,00 \pm 11,17. Un 91,22% de los pacientes padecían Diabetes mellitus tipo 2 y un 8,78 % Diabetes tipo 1 como enfermedad de base. Se evaluó el tipo de lesión según la clasificación de Wagner del pie diabético encontrándose, 9,17% con pie diabético grado V, 11,40 % con grado IV, 20,45% pacientes con grado III, 30,15% con grado II y el 28,83% con grado I. De los pacientes evaluados solo el 1,83 % fueron amputados.

Conclusiones: La frecuencia de amputación de estos pacientes se encuentra cerca del límite inferior de las establecidas a nivel mundial, evitándose una alta tasa de mejoría y de altas medicas disminuyendo las posibilidades de discapacidad en este grupo poblacional, lo cual demuestra que la atención especializada y multidisciplinaria de estos pacientes son el eje central en el éxito de esta patología.

Palabras claves: Pie diabético, clasificación de Wagner, amputación.

INCIDENCIA DE PREDIABETES EN JORNADAS DE DESPISTAJE REALIZADAS CON MOTIVO DEL DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES EN EL HOSPITAL EN EL HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO AÑOS 2007-2009

Rossany Delgado, Sara Brito, Hugo Vecchionacche, Tanit Huérfano, Xiomira Andrade, Ingrid Yépez, Ana María Miskiewicz, Aimeh Palma, María Gabriela Mena, Mary Lares, Eduardo Carrillo, Gestne Aure, Andrea Carvajal, Jean Vargas

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

Objetivos: Determinar la incidencia de prediabetes en pacientes que acudieron a las Jornadas del Día Mundial de la Diabetes, que se realizan anualmente en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" (2007-2009).

Métodos: La población estudiada estuvo constituida por 602 pacientes que asistieron a las jornadas del Día Mundial de la Diabetes en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" durante el periodo 2007-2009. Se realizó recolección de datos (edad, sexo, antecedentes personales y familiares), se tomaron medidas antropométricas como peso y talla y se procedió a la toma de

muestra de sangre venosa para medir Colesterol total HDL, LDL, triglicéridos y glicemia

Resultados: Del total de pacientes, que acudieron a las jornadas durante el periodo 2007-2009, la edad promedio fue $41,4 \pm 20,9$ pertenecían al sexo femenino 61 % al masculino 39%. Se encontraron 94 pacientes con criterio de prediabetes, 15% de la muestra, de los cuales según el índice de masa corporal (IMC) 36,1% (34) tenían obesidad, 34,04% (32) sobrepeso y 29,7% (28) normopeso. La alteración lipídica más frecuente en el grupo de prediabetes fue la hipertrigliceridemia 31,9% (30) seguida de hipercolesterolemia 25,5 % (24), HDL bajo 23,4 % (22) LDL alto 19,1 (18).

Conclusiones: Se observó una alta incidencia de prediabetes, 15%, en la población en estudio, la mayoría pertenece al sexo femenino 61%, de la muestra 36,1 % tenían asociada obesidad y 34,04 % sobrepeso, además hipertrigliceridemia en 31,9% e hipercolesterolemia en el 25,5% como alteraciones del perfil lipídico más frecuentes.

Palabras claves: Prediabetes, obesidad, dislipidemia.

MARCADORES INFLAMATORIOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: RELACIÓN CON PERFIL LIPÍDICO, CONTROL METABÓLICO Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Marly Vielma¹, Mariela Sánchez², Lenin Valeri¹, Vanesa Villarroe³, Gabriela Arata-Bellabarba³, Mariela Paoli¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida. ²Unidad Clínica Endocrinológica y de Enfermedades Metabólicas, San Cristóbal, Táchira. ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivo: Determinar los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con DM1, en comparación con controles sin DM1, y su relación con el perfil lipídico, el control metabólico y la duración de la diabetes.

Métodos: Se seleccionaron 38 pacientes del Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A, Mérida (n=13) y de consultas Endocrinológicas del Táchira (n=25), con DM1, sin complicaciones crónicas de la diabetes. Se seleccionaron 40 sujetos sin diabetes mellitus, ajustados por edad y sexo a los pacientes, que conformaron el Grupo Control. Se aplicó un cuestionario que comprendía datos demográficos, examen físico. Posteriormente se calculó el índice de masa corporal y se realizaron exámenes de laboratorio: glicemia, triglicéridos, colesterol total, C-LDL, C-HDL, HbA1c, proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Resultados: No hubo diferencias estadísticas entre los grupos de estudio y control en lo referente a edad, peso, talla, e índice de masa corporal (IMC). La tensión arterial sistólica (TAS) estuvo más elevada en el grupo de estudio (DM1) que en el grupo control (p=0,017). El C-HDL mostró niveles significativamente mayores en el grupo de niños diabéticos (p=0,0001) y no se observaron diferencias significativas en el resto de los lípidos. La PCR no fue diferente entre los grupos pero mostró una correlación significativa y positiva con los marcadores de adiposidad (IMC y cintura) (p=0,0001), las cifras de tensión arterial (p=0,002) y la duración de la diabetes (p=0,02). El FNT α se encontró significativamente más alto en los pacientes diabéticos tipo 1 y presentó una fuerte correlación positiva con la hiperglicemia (p=0,0001) y débil con TAS (0,01).

Conclusiones: La PCR se relacionó positivamente con la adiposidad, la tensión arterial y la duración de la DM1. El FNT α se encontró elevado en los pacientes con DM1 y se relacionó significativamente con la hiperglicemia. Son necesarios estudios de seguimiento para aclarar la relación entre diabetes tipo 1 y marcadores de inflamación.

Palabras claves: Diabetes Mellitus I, marcadores inflamatorios, lípidos.

Gónadas y reproducción

DESÓRDENES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN PACIENTES DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (IAHULA), MÉRIDA, PERÍODO 1999-2009

Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Maracelly Medericó, Yajaira Briceño, Jesús Osuna, Mariela Paoli, Roald Gómez

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivos: Conocer las características clínicas, demográficas y diagnósticos etiológicos de los pacientes con desórdenes de la diferenciación sexual (DDS) del IAHULA, patología con una frecuencia de 0,5 a 1%, con gran impacto sobre la calidad de vida.

Métodos: Serie de casos, revisión de 23 historias con DDS, de las cuales 17 tenían información completa. Se evaluó: procedencia, antecedentes perinatales, consanguinidad entre progenitores, antecedentes familiares de DDS, hallazgos clínicos, malformaciones asociadas, análisis cromosómico, diagnósticos más comunes, asignación de sexo, procedimientos quirúrgicos y continuidad en la consulta.

Resultados: El 94% de los pacientes provenían de la región Andina, 6% del Zulia y Barinas. El 70,4% eran producto de primera o segunda gestación. En 29,4% se presentaron complicaciones perinatales (sufrimiento y distocia fetal).

Consanguinidad entre progenitores en 11,7%, 29,4% tenían un familiar con antecedente de DDS. Al evaluar genitales se reportó: hipertrofia del clitoris (35,3%), seno urogenital (35,3%), micropene (29,4%), hipospadia (29,4%), criptorquidia grado IV (17,6%). Anomalías congénitas asociadas 17,6% (pielocaliectasia renal, sindactilia y cardiopatía congénita). Cariotipo 46XY 53% y 46XX 47%. Laparotomía exploradora (64%) a los 4 o más años, vaginoplastia (35,2%), clitoroplastia (52,9%), gonadectomía bilateral (29,4%), orquidopexia (5,8%). Diagnósticos planteados: Pseudohermafroditismo femenino: 47% por hiperplasia suprarrenal congénita variedad clásica y variedad no perdedora de sal, Pseudohermafroditismo masculino 47%, por probable déficit de 5- α -reductas 41,1%, y sin diagnóstico etiológico claro 5,9%. De los pacientes con genotipo masculino, 1 (5,9%) presentó disgenesia gonadal mixta. Prevalció la asignación del sexo femenino (73,4%). Retorno a la consulta 17,6%.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes de esta muestra procedían del área extraurbana de Mérida y eran producto de primera o segunda gesta. Los diagnósticos fueron diversos y 17,6% presentó otra malformación asociada. Prevalció el genotipo XY, pero fue mayor la asignación del sexo femenino, como se describe en otras series.

Palabras claves: Genitales ambiguos, desorden diferenciación sexual, pseudohermafroditismo.

FRAGMENTACIÓN DEL ADN ESPERMÁTICO EN TRABAJADORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS: ÓRGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

Gerardo A Rojas, Roald E Gómez, Jesús A Osuna C.

Servicio de Endocrinología, IAHULA, Mérida, Venezuela

Objetivos: Evaluar el grado de fragmentación del ADN espermático en trabajadores del campo expuestos a organofosforados y carbamatos.

Métodos: Se realizó un estudio clínico epidemiológico, de tipo transversal, analítico, en el cual se evaluaron 64 trabajadores del campo, con edades entre 18 y 55 años, de la comunidad rural de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela, expuestos directamente a plaguicidas organofosforados y carbamatos. A cada trabajador se le midieron niveles de acetil-colinesterasa eritrocitaria (AChE) y de butiril-colinesterasa plasmática (BuChP), usando Assay Kit basado en el Método de Ellman; además se les analizó la estructura de la cromatina espermática mediante la técnica SCSA, y las variables del semen, según los criterios de la OMS. Los datos fueron analizados en el programa estadístico SPSS (versión 18) y expresados en gráficos.

Resultados: Los resultados de este estudio mostraron que la mayoría de los trabajadores (83%) presentó niveles de BuChP anormalmente bajos; el grupo con edades entre 18 y 28 años fue el más afectado. Además, 72% presentó alteración del ADN espermático, siendo los más afectados los mayores de 40 años. El único valor alterado del semen fue el de la vitalidad espermática, en 83% de las muestras. Se encontró una correlación significativa entre el índice de fragmentación de la cromatina espermática y los niveles de BuChP ($p < 0.01$).

Conclusiones: En trabajadores rurales expuestos directamente a organofosforados y carbamatos, un alto porcentaje presentó niveles anormalmente bajos de BuChP, junto con alteración de la cromatina espermática. Se ponen en evidencia las condiciones inadecuadas en el manejo de plaguicidas en una comunidad rural y sus efectos nocivos sobre la salud de los trabajadores, particularmente sobre su sistema reproductor.

Palabras claves: Organofosforados, carbamatos, colinesterasa, fragmentación del ADN espermático.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON UNDECANOATO DE TESTOSTERONA IM: A PROPÓSITO DE UN CASO

G Palmucci, M Licha, S Rojas, C Córdova, O Troconis, C González, M Ortiz, E García, N Fierro Chacín, Y Gómez, G Barroso, L Cedeño

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas

Objetivos: El hipogonadismo hipergonadotrópico es debido a insuficiencia gonadal primaria por diversas causas congénitas o adquiridas, produciéndose una pérdida del retrocontrol negativo de las gonadotropinas, por lo que se incrementa su concentración plasmática. El Síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo masculino, con una incidencia de un caso por cada 400 a 1500 varones nacidos vivos; generalmente el diagnóstico se establece en la etapa puberal y muy poco frecuente en el adulto.

Caso clínico: Presentamos un caso de interés clínico de un paciente masculino de 39 años de edad, que presentaba ginecomastia bilateral y genitales con escaso desarrollo, además de obesidad, nivel promedio bajo de inteligencia, hábito corporal eunucoide, voz aguda, desproporción de segmentos con predominio del inferior, distribución centripeta de la grasa,

hiperpigmentación en piel de cuello, axilas y áreas de flexión, vello corporal escaso, pene: 5,6 cm de longitud x 1 cm de ancho y 2 cm de circunferencia. Estadio I de Tanner (A1, P2, G1) sin gónadas palpables en bolsas escrotales, Cariotipo: 46XY. LH: 29.19 mIU/mL (2-12), FSH: 68,36 mIU/mL (1-8), Estradiol: 32 pg/mL (0-77), Prolactina: 10,73 ng/mL (1,61-18). Testosterona total: 0.1 mg/ml. Densimetría ósea: osteoporosis lumbar. Posterior al tratamiento con 1000 mg IM de Undecanoato de Testosterona cada 3 meses durante un año, inicia desarrollo de los genitales externos, presentando actualmente Estadio III de Tanner (A2, P3, G3), voz ronca y una mejoría de la DMO en columna lumbar de 7,9%.

Conclusiones: El hipogonadismo masculino debe detectarse en edad puberal para tener un diagnóstico precoz y realizar el tratamiento adecuado evitando sus complicaciones. La andrógenoterapia es un tratamiento efectivo para el síndrome de deficiencia de testosterona, teniendo efectos favorables sobre la composición corporal, fuerza muscular, función sexual, densidad mineral ósea, además en el estado de ánimo, mejorando la autoconfianza.

Palabras claves: Hipogonadismo, androgenoterapia.

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGENICA: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

C González, E Fierro, E García, M León, N Chacín, Y Gómez, G Barroso, E Bustamante, M Barrios, G Palmucci, M Ortiz, M Licha, S Rojas, L Cedeño.

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas-Venezuela

Objetivos: El síndrome de insensibilidad androgénica comprende un grupo de cuadros clínicos relacionados con alteraciones del cromosoma X, producidos como consecuencia de la resistencia periférica a la acción androgénica (ocasionada por mutaciones en el gen que codifica al receptor androgénico). A propósito de ello se presenta este caso clínico.

Caso clínico: Paciente de 31 años, quien consulta por disfunción sexual e infertilidad. Antecedente de diagnóstico de síndrome

de insensibilidad androgénica (cariotipo a los 3 años 46XY, gonadectomía a los 12 años cuya biopsia reportó testículos). Al examen físico: escaso vello axilar y púbico, de distribución triangular. Mamas simétricas con areolas y pezones pálidos, relación areola-pezones conservada, aspecto de botones mamarios. Genitales: labios mayores presentes, labios menores hipotróficos. Se aprecia conducto membranoso, liso, de 7 cm, no doloroso. Laboratorios: Testosterona libre 0,71 pg/ml. Ecosonograma pélvico: pelvis vacía. Inicia tratamiento con estradiol 1 mg VO OD. Actualmente en plan para realización de neovagina

Palabras claves: Síndrome de insensibilidad androgénica.

CANEOFARINGIOMA Y SÍNDROME DE TURNER: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Miguel Sánchez, Lilia Uzcátegui

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

Objetivos: Presentar un caso poco frecuente de concurrencia de craneofaringioma y mosaicismos de Turner.

Caso clínico: Paciente femenina de 21 años de edad, cursa con amenorrea primaria, talla baja y aumento de peso. Antecedente de derivación ventrículo-peritoneal hace 11 años. Para resolución de hipertensión endocraneana obstructiva secundaria a craneofaringioma, se le realiza craneotomía fronto-temporal derecha con exéresis tumoral, recibió radioterapia externa en dosis total de 5000 rads/tumor en dos campos opuesto. Menarquía a los 17 años, con inducción farmacológica. Al examen físico: piel con múltiples nevos en cara, tórax anterior, abdomen y miembros superiores e inferiores. Se evidencia cicatriz frontal, cabello de implantación baja, leve ptosis palpebral

bilateral con pliegue epicántico derecho, pabellones auriculares con rotación posterior e implantación baja, paladar escavado, mala oclusión dentaria, cuello corto. Glándula mamaria: teletelia, pezones hipoplásicos e invertidos Tanner IV. Extremidades 4º metacarpianos corto y cubitus valgo bilateral. Paraclínica; Exploración de GH con clonidina: basal, 30', 60', 90, todas con resultado menor de 1 ng/ml, T4L; 1,9 ng/ml, TSH 0,5 uIU/ml. Cariotipo 46XX/45X. Densitometría ósea: masa ósea baja predominio lumbar.

Conclusión: Los tumores hipofisarios y otras patologías ocupantes de espacio son la causa de la mayoría de los hipopituitarismos en el adulto; los craneofaringiomas que prevalecen en la infancia como nuestro caso, la amenorrea primaria y la talla baja en esta paciente no sólo obedecen al hipopituitarismo postquirúrgico, sino a la concurrencia en ella de síndrome de Turner, condiciones no asociadas.

Palabras claves: Craneofaringioma, panhipopituitarismo, síndrome de Turner.

Hueso y calcio

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON DEPRESIÓN: RELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL, PROTEÍNA C REACTIVA Y MARCADORES ÓSEOS

L. R. Uzcátegui¹, J. Guerrero-UF², Adrián Torres³, Kares Escalante⁴, Marta Acosta⁵

¹Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Unidad de Medicina Interna. ²Unidad de Endocrinología, Medicina-ULA. ³Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínica Epidemiológica (Lab-MICE). ⁴Laboratorio de Hormonas IAHULA, ⁵DENSIMER Centro Clínico Marcial Ríos. Venezuela

Objetivos: El papel de la depresión como un factor de riesgo para una baja densidad mineral ósea (DMO) y la osteoporosis no es del todo conocido, principalmente porque datos en la literatura son inconsistentes y los mecanismos que median las señales del cerebro y el hueso no están muy claros. El objetivo fue comparar la DMO en mujeres premenopáusicas con depresión o sin ella y su relación con el cortisol, la proteína C reactiva (PRC), y los marcadores óseos.

Métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal, sub-modelo casos-control. Se incluyeron 40 mujeres premenopáusicas (entre 30 y 45 años): 20 con depresión, aplicando los criterios de los 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) y 20 controles sanas. Se cuantificaron

determinaciones séricas para cortisol, PCR-us, β cross laps y osteocalcina. Se realizó la DMO de columna y fémur, usando equipo DXA Lunar.

Resultados: La edad promedio fue de $39,40 \pm 4,79$ años para los casos y $39,20 \pm 5,63$ para los controles, el IMC $27,36 \text{ Kg/m}^2$ para ambos grupos, sin diferencias significativas en otras características clínicas. La DMO de columna y fémur, fue más baja en las pacientes con depresión que en los controles ($1,132 \pm 0,10$ vs $1,215 \pm 0,14$ p <0,045* y $0,991 \pm 0,13$ vs $1,090$ p <0,012* respectivamente) siendo estadísticamente significativo. Se realizó el cruce de los resultados del Test de Hamilton con los marcadores óseos, cortisol, PCR-us, y DMO de columna y fémur; con significancia estadística solo al comparar la DMO en fémur, con el grado depresión aplicando la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (p= 0.002). No hubo diferencias en cuanto a variables bioquímicas en ambos grupos.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la depresión es un factor de riesgo de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas. Por lo tanto evaluaciones periódicas de DMO y medida profilácticas deberían promoverse en el seguimiento de estas pacientes.

Palabras clave: Osteoporosis, depresión, densidad mineral ósea, cortisol, PCR.

EVALUACIÓN DE LA DMO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS UN AÑO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

G Palmucci, E García, E Fierro, J Cedeño, N Chacín, Y Gómez, G Barroso, E Bustamante, C González, M Ortiz, M Licha, S Rojas, L Cedeño

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas

Objetivos: La osteoporosis constituye una enfermedad en la cual la baja densidad mineral ósea (DMO) resulta en un aumento en la susceptibilidad a fracturas. Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea mediada por osteoclastos y por tanto ampliamente usados y altamente efectivos en el tratamiento de la osteoporosis. El ácido zoledrónico (AZ) es un potente bifosfonato de tercera generación, que administrado en infusión anual mejora la DMO, disminuyendo el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. En este trabajo se evaluaron los cambios en la DMO un año posterior al tratamiento con ácido zoledrónico 4 ó 5 mg vev, en pacientes con osteoporosis.

Métodos: Se recolectaron datos de 29 historias clínicas de pacientes pertenecientes a la consulta de Endocrinología de

nuestro hospital, con diagnóstico de osteoporosis, tratados con AZ. Se evaluaron la edad, el sexo, la DMO, distribuyéndose a los pacientes en 2 grupos según hayan cumplido 4 ó 5 mg de AZ. Se determinó el porcentaje de cambio de la DMO posterior al año de tratamiento en cada uno de los grupos.

Resultados: Del total de 29 historias clínicas revisadas se incluyeron 17 en el análisis final. Todos los pacientes pertenecían al sexo femenino. La edad promedio de las pacientes tratadas con 4 mg fue de 69,6 años y con 5 mg de 68,1 años. El porcentaje promedio de cambio en la DMO después de un año de tratamiento con 4 mg fue de -6.68% en L1-L4, -1.86% en cuello femoral y 1.9 % en fémur total. Para 5 mg el porcentaje promedio de cambio fue de 2,24% en L1-L4, 3.89% en cuello femoral y 4.94 % en fémur total.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la administración anual de ácido zoledrónico 5mg supera considerablemente la dosis de 4 mg, observándose un mayor aumento de la DMO en el fémur.

Palabras claves: Osteoporosis, ácido zoledrónico

EVALUACIÓN DE LA DMO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS UN AÑO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON TERIPARATIDE

G Palmucci, E García, E Fierro, J Cedeño, N Chacín, Y Gómez, G Barroso, E Bustamante, C González, M Ortiz, M Licha, S Rojas, L Cedeño

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas-Venezuela

Objetivos: Se define a la osteoporosis como una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea y por deterioro de la microarquitectura del hueso, que lleva a un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura. Constituye la enfermedad ósea metabólica más frecuente. La terapia anabólica con teriparatide estimula la formación ósea y mejora la microarquitectura trabecular y cortical. El tratamiento está indicado en pacientes con osteoporosis con alto riesgo de fractura y en pacientes que han fallado o que son intolerantes a terapias convencionales. El objetivo de este trabajo fue evaluar los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) un año posterior al tratamiento con teriparatide en pacientes con osteoporosis.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, en el cual se revisaron 36 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de osteoporosis, tratados con Teriparatide 20 µg/día VSC pertenecientes a la consulta de la unidad de Endocrinología de nuestro hospital. Se evaluaron la edad, el sexo, y la DMO. Se determinó el porcentaje de cambio de la DMO posterior al año de tratamiento.

Resultados: Del total de 37 historias clínicas revisadas, 25 fueron incluidas en el análisis final. Todos los pacientes pertenecían al sexo femenino. La edad promedio de las pacientes tratadas fue de 64,5 años. El porcentaje promedio de cambio en la DMO después de un año de tratamiento fue de 5.52% en L1-L4, 5.10% en cuello femoral y 6.98 % en fémur total.

Conclusiones: Se evidenció que el tratamiento diario con Teriparatide por un año aumentó la DMO sustancialmente tanto en columna lumbar como en fémur, apreciándose el mayor incremento en el fémur en su totalidad.

Palabras claves: Osteoporosis, tratamiento con teriparatide.

Lípidos, obesidad y metabolismo

CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA DEL ESCOLAR Y ADOLESCENTE OBESO Y SU EFECTO SOBRE MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATORIOS

Maricelia Fernández¹, Mariela Paoli², Mercedes Santomauro³, Nolis Camacho², Rosanna Cichetti², Zarela Molina², Lenin Valeri¹

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Universidad de Los Andes - Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivos: Determinar el efecto de los cambios en el estilo de vida del escolar y adolescente obeso sobre marcadores metabólicos e inflamatorios.

Métodos: Estudio de tipo ensayo clínico, no aleatorizado en el cual el sujeto es su mismo control. Se seleccionaron 36 pacientes en edades comprendidas entre 6,28 y 17,25 años, 15 (41,7%) de sexo femenino y 21 (58,3%) de sexo masculino, todos obesos. Antes y 8 meses después de una intervención sobre dieta y actividad física, se les tomaron medidas antropométricas, cifras tensionales, y se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, perfil de lípidos y proteína C reactiva (PCR) en ayunas, y luego de dos horas post-carga de glucosa se determinaron glicemia e insulina. Se calculó el índice de resistencia insulínica HOMA-IR.

Resultados: Se observó un aumento significativo ($p=0,0001$) de la actividad física, medida en horas de ejercicio por semana y pasos por día (podometría), sin cambios importantes en la ingesta calórica. En las medidas antropométricas se observó una disminución significativa del IMC ($p=0,01$) y del área grasa ($0,0001$) con la intervención. El 19% de los pacientes ($n=7$) dejaron de ser obesos. Los cambios metabólicos observados fueron la disminución significativa en los niveles de insulina basal ($p=0,004$), de insulina 2 horas post-carga de glucosa ($p=0,005$), del HOMA-IR ($p=0,001$), del colesterol total ($p=0,03$), del C-LDL ($p=0,001$) de los índices Ct/C-HDL ($p=0,003$) y C-LDL/C-HDL ($p=0,001$), y el aumento en los niveles de C-HDL ($p=0,01$). Los niveles de PCR disminuyeron después de la intervención aunque no de manera significativa.

Conclusiones: La intervención sobre alimentación y actividad física realizada en este grupo de pacientes fue efectiva como tratamiento de la obesidad y de sus consecuencias metabólicas.

Palabras claves: obesidad, estilo de vida, podometría, escolares obesos.

DISLIPIDEMIAS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN 219 PACIENTES ATENDIDOS EN LA CONSULTA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR "CARLOS ARVELO" PERIODO COMPRENDIDO 2005-2009

Yulimar Bolívar, Laura Díaz, Xiomira Andradas

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

Objetivo: Determinar el tipo de Dislipidemias y Factores de riesgo Cardiovascular asociados, en 219 pacientes que fueron referidos por alteración lipídica, a la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, periodo 2005-2009.

Métodos: Revisión de 219 Historias clínicas de pacientes de la consulta de Endocrinología, en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo periodo 2007-2009, que tenían diagnóstico de Dislipidemia.

Resultados: Del total de pacientes (219) que acudieron a la consulta de Endocrinología con diagnóstico de dislipidemia, la edad promedio fue entre 51-60 años; 64% pertenecen al sexo femenino y 36% al masculino. La mayoría se encontraba en sobrepeso (33%) según IMC. Los antecedentes personales más

frecuentes fueron HTA (32%), Diabetes Mellitus (29%) e Hipotiroidismo (19%) y de los familiares: IM (24%), HTA (21%) y Diabetes Mellitus (19%). Se determinó que 37% tenían hábitos tabáquicos y 29% hábitos alcohólicos. La alteración lipídica más frecuente en este grupo de pacientes fue dislipidemia mixta (45%), seguida de hipercolesterolemia (35%), hipertrigliceridemia (11%) y disminución de la HDL aislado (9%). Del total de las dislipidemias el 38% tenían LDL alta/HDL normal, el 30% HDL baja/LDL alta y el 18% HDL baja/LDL normal. El tratamiento más utilizado fueron las estatinas combinados con omega 3 (38%).

Conclusiones: La mayoría de nuestros pacientes cursan con dislipidemia mixta(45%) en una edad promedio de 51-60 años, en mayor frecuencia son del sexo femenino(64%) y cursan con sobrepeso(33%) y factores de riesgos cardiovasculares asociados como HTA (32%), Diabetes Mellitus (29%), antecedentes familiares de IM (24%), así como hábitos tabáquicos. De manera que está justificada la atención que se les preste.

Palabras claves: Dislipidemias, Factores de Riesgo Cardiovascular.

EVALUACIÓN DE OBESIDAD Y TRASTORNOS LIPÍDICOS ASOCIADOS

Alejandra Silva, Carmen Licón, Tanit Huérfano, Sara Brito, Vargas Jean

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

Objetivos: La obesidad se asocia a disfunción del tejido adiposo, en esta patología el metabolismo lipídico endógeno y exógeno se encuentran alterados, presentando un perfil lipídico caracterizado principalmente por HDL bajas e hipertrigliceridemia. En este trabajo se pretende determinar cual es el tipo de dislipidemia que más se asocia a la obesidad en los pacientes que acuden al laboratorio de investigaciones endocrinológicas del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Métodos: Se revisaron las boletas de solicitud del laboratorio desde enero 2009 hasta enero de 2010, de ellas se extrajeron las que tenían diagnósticos de obesidad las cuales fueron 147.

Se les realizaron determinaciones de colesterol total Ct, HDLc, LDLc, y triglicéridos por método enzimático colorimétrico, utilizando estuche comercial de Roche Diagnostics. Se presentan los resultados como promedios y porcentajes simples.

Resultados: El promedio de Ct fue de 152mg/dl, el promedio de c-HDL 39 mg/dl, el promedio de LDLc 120 mg/dl y de triglicéridos 149 mg/dl. Se determinó que 37 mujeres (37,75%) y 61 hombres (62,24%) tenían HDLc bajo. La hipertrigliceridemia se evidenció en 77 pacientes (52,38%), siendo 45 mujeres (58,44%) y 32 hombres (41,55%).

Conclusiones: El HDLc bajo es la dislipidemia más frecuente en los pacientes obesos que acuden al laboratorio. Se evidencia hipertrigliceridemia en la mitad de los obesos. En relación a sexo en hombres predomina HDLc bajo y en mujeres hipertrigliceridemia.

Palabras claves: Perfil lipídico, obesidad.

EVALUACIÓN Y CORRELACIÓN DE ANGIOTENSINA II Y PROTEINA C REACTIVA, EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO (SM) HIPERTENSOS

Tanit Huerfano, Ender Gómez Arias, Mary Lares, Sara Brito, Hugo Vecchionacche

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

Objetivos: En el SM la resistencia insulínica desempeña un papel central en el desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad arterial cardiovascular. La angiotensina II puede ser un marcador importante en el SM, así como se ha encontrado una relación con diversos factores inflamatorios. El objetivo fue determinar y correlacionar niveles séricos de Angiotensina II, y PCR, en una población con SM e hipertensión y una población control.

Métodos: Se estudiaron 30 pacientes que consultaron al Dept. de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" entre Abril-Mayo del 2009. Se les cuantificó colesterol, c-HDL, c-LDL, triglicéridos por kit comercial de Roche diagnostics enzimático colorimétrico y angiotensina II y PCR, con kit comercial de Cayman por Elisa. Se tomaron medidas antropométricas y clínicas.

Resultados: En los pacientes con SM, se obtuvo un incremento significativamente estadístico ($p < 0,05$) en la concentración de Angiotensina II y PCR comparado con sujetos controles. Al correlacionar las cifras de tensión arterial, Angiotensina II y PCR si hubo correlación positiva con Angiotensina II.

Conclusiones: En los pacientes con SM se demostró un incremento de los valores de Angiotensina II.

Palabras claves: Síndrome Metabólico, Angiotensina II y PCR

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE OBESIDAD MÓRBIDA DEL HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO". 2007-2010

Carmen Licón, Aimeth Palma Vargas, Álvaro Henriquez Dao, Sara Brito, Carolina Rodríguez, Zuli Maldonado

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

Objetivos: La obesidad mórbida es una enfermedad caracterizada por el exceso de depósito de grasa corporal, un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 40 Kg/m² o un IMC de 35 asociado a otras co-morbilidades. Se evaluaron los pacientes con obesidad mórbida que asistieron a la consulta de Endocrinología y que fueron sometidos a cirugía bariátrica.

Métodos: Este estudio descriptivo, prospectivo, en el que se evaluaron 26 pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía.

Resultados: El 73,1% (19) fueron del sexo femenino y el 26,9% (7) masculino, con un rango de edad entre 33-38 años (42%) y 26-32 años (26,9%). El 3,8% tenía un IMC de 35 kg/m² más una comorbilidad, el 34,6% con IMC 36-40 y el 61,5% IMC mayor de 40. De los pacientes con IMC en 36-40, 3(33,3%) tenía comorbilidades y los que presentaban un IMC mayor de 40 presentaron comorbilidades tales como: dislipidemia (5) dislipidemia e hipertensión arterial (7) Hipertensión arterial (4),

intolerancia a los carbohidratos (2) y diabetes tipo 2 (3). El 76,9% (20) de los pacientes tenía resistencia a la insulina; el 30% (6) HDL-C bajo y LDL-C alto el 36,9% (19); El 8,3% (2) tenía hipotiroidismo. Se evaluaron los pacientes según el tiempo de evolución de la cirugía y se encontró que entre 1-3 meses el 57,1% (4) ya se encontraba con IMC de 33, entre 4-6 meses 15,3% (4) IMC 31; entre 8-11 meses (8) 50% (4) IMC 25-26 y 50% (4) IMC 29-30. Al primer año de la cirugía se encontró que 4 pacientes tenían un IMC 24-25 y 2 tenían IMC 35. Se logró evaluar un paciente a los dos años de la cirugía y se encontró que alcanzó el peso ideal con un IMC de 22. Entre las complicaciones en el post-operatorio mediato 3 pacientes (11,5%) ameritaron ingreso a terapia intensiva durante 24 horas, por problemas respiratorios y en el post-operatorio tardío 2 pacientes (7,6%) la complicación encontrada fue fistula cutánea.

Conclusiones: En la actualidad la única solución curativa a largo plazo para los pacientes con obesidad mórbida es la cirugía bariátrica; y hasta el momento la evolución de nuestros pacientes ha sido satisfactoria. Se estima que los pacientes con obesidad mórbida que se operan tienen un promedio de vida de 12 años más que aquellos que no se operan.

Palabras clave: Obesidad mórbida, índice de masa corporal, comorbilidad.

MARCADORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y SU ASOCIACIÓN CON EL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

C Pestana¹, M Lares²; S Brito², A Porco¹

¹Laboratorio de Genética Molecular Humana B, Universidad Simón Bolívar, Caracas-Venezuela. ²Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas-Venezuela

Objetivos: Altos niveles en sangre de C-LDL y triglicéridos constituyen uno de los principales factores de riesgo del infarto agudo al miocardio (IAM), lo cual se ha asociado a un componente genético importante que pudiera afectar la síntesis, transporte y metabolismo de las lipoproteínas. Se estudió la posible relación entre las alteraciones en genes involucrados en el metabolismo de lípidos, con dislipidemias y con el desarrollo de IAM.

Métodos: Se determinó el genotipo para cada polimorfismo, específicamente las variantes 7673C>T del gen apoB, 3932T>C del gen apoE, 1595C>G del gen de la lipoproteína lipasa (LPL) y 455A>G del gen de la paraoxonasa-1 (PON-1) en 100 pacientes con diagnóstico de IAM y 100 individuos controles. Paralelamente, a un subgrupo de 50 muestras se le determinó los niveles de C-LDL y triglicéridos.

Resultados: Únicamente la variante 3932T>C en el gen que codifica para la apoE, correspondiente a la isoforma E4 de la proteína, fue asociado con un riesgo incrementado de 1,96 veces para el desarrollo de IAM, en portadores del alelo de riesgo C (OR, 1.96; 95% CI 1.14-2.63, p<0.05). Sin embargo, se observó un incremento de 1-2 veces en el riesgo de IAM en portadores de los alelos de riesgo para los polimorfismos restantes, aunque ello no fue estadísticamente significativo. Adicionalmente, se observó un riesgo incrementado para niveles altos de C-LDL en portadores del alelo de riesgo para apoB (OR=1,23)^{NS} y apoE (OR=8,69)^{ES}; y de triglicéridos en presencia del alelo de riesgo para LPL (OR=1,32)^{NS}.

Conclusiones: Se observó que la presencia de algunos alelos pudiese estar asociada con incrementos en los niveles de C-LDL/Triglicéridos como fenotipo intermedio y al desarrollo de IAM como fenotipo clínico; sugiriendo así la importancia del diagnóstico molecular, complementando el diagnóstico clínico.

Palabras claves: Marcadores genéticos, dislipidemia, infarto agudo miocardio.

Neuroendocrinología

ACROMEGALIA. CAMBIOS METABÓLICOS PRE Y POST TRATAMIENTO CON OCTEOTRIDE LAR

Palmucci G, González C, Ortiz M, Licha M, Rojas S, García E, Fierro E, Chacín N, Gómez Y, Barroso G, Cedeño L.

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas

Objetivos: El trastorno del metabolismo de los carbohidratos se ha convertido en un serio problema de salud mundial y existen endocrinopatías como la acromegalia, en la cual se incrementa la posibilidad de que se presente intolerancia a la glucosa (ITG) en el 25 - 50% de los casos y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en un 10 - 20%, o bien exacerbación de una diabetes ya existente. Establecer la frecuencia de estos trastornos previamente y un año posterior al tratamiento con Octeotride LAR en pacientes con acromegalia.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisaron 18 historias clínicas de pacientes con acromegalia de la consulta de la unidad de Endocrinología del HMP. Se evaluaron la edad, el sexo, indicadores de resistencia insulínica (glucosa, insulina y HOMA), perfil lipídico antes y después del tratamiento

y se consideró la presencia de DM2 o ITG de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS. Se aplicaron métodos de frecuencia y porcentaje para el análisis estadístico.

Resultados: Se estudiaron un total de 18 pacientes, 07 hombres (38.8%) y 11 mujeres (61.2%), con edad promedio de 49 años. Se observó la ITG en 07 (38.8%), DM2 06 (33.3%), normoglicémicos 05 (27.8%) y triglicéridos elevados con HDL-C baja en 06 (33.3%) antes del tratamiento y se observó la ITG en 03 (16.6%), DM2 05 (27.8%), normoglicémicos 10 (55.5%) y triglicéridos elevados con HDL-colesterol baja en 02 (11.1%) después del tratamiento.

Conclusiones: La ITG, la DM2 y la dislipidemia (triglicéridos elevados con HDL-C baja), se presentan frecuentemente en pacientes con hiperfunción somatotropa asociándose con un aumento de la morbi-mortalidad en los pacientes afectados. El control o mejoría de la elevación de GH con Octeotride LAR, reduce considerablemente los trastornos metabólicos glucídico y lipídico en estos pacientes.

Palabras claves: Acromegalia, frecuencia trastornos metabólicos, tratamiento.

ACROMEGALIA EN PACIENTES POST-OPERADOS Y CON TRATAMIENTO MÉDICO. A PROPÓSITO DE 5 CASOS

Leoniana Bustillos¹, Lilia Uzcategui², Roald Gómez¹, Ana Becerra¹, Lucia Villamizar¹, Gerardo Rojas¹, Mercedes Santomauro¹, Maracely Mederico¹, Marcos Lima¹, Francisco Carruyo²

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Neurocirugía. IAHULA. Mérida. Venezuela

Objetivos: La acromegalia es una enfermedad rara caracterizada por elevación de los niveles de hormona de crecimiento y del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1). El tratamiento definitivo es quirúrgico y las complicaciones metabólicas aumentan el riesgo de morbimortalidad. En este trabajo presentamos 5 casos de acromegalia, tres en seguimiento posterior a intervención quirúrgica del tumor y dos casos bajo tratamiento médico, con y sin regresión de las complicaciones inherentes a la enfermedad.

Casos Clínicos: Se presentan 5 casos de acromegalia, en edades comprendidas entre 35 y 70 años, tres fueron resueltos de manera quirúrgica y dos se mantiene actualmente en tratamiento con análogo de somatostatina. Uno de los casos presentó recidiva del tumor, evidenciado por estudio de imágenes y niveles de GH basal 3,55 ng/dl, actualmente recibe análogo de

somatostatina, presentando algunas complicaciones de la enfermedad como diabetes e hipertensión; otro de los casos resuelto de manera quirúrgica, previamente recibió radioterapia que ocasionó amaurosis de ojo derecho, se encuentra actualmente con análogo de somatostatina, evidenciándose mejoría de las complicaciones secundarias como la diabetes e hipertensión; esta mejoría también se confirmó en el otro caso resuelto de manera quirúrgica que recibe también análogo de somatostatina. De los dos pacientes que sólo reciben tratamiento médico con análogo de somatostatina, uno presenta niveles de GH 97ng/ml, IGF 355ng/ml, actualmente con amaurosis de ojo derecho por compresión del tumor, el otro paciente con niveles de GH 11ng/ml, IGF 325ng/ml, no tiene criterios de cirugía debido a que la lesión es de gran tamaño y compromete estructuras vitales aun sin control de expansión tumoral.

Conclusiones: La acromegalia es una condición infrecuente, con una incidencia anual de tres casos por millón, que se diagnostica en forma tardía. Dadas las comorbilidades asociadas y el tamaño tumoral se dificulta el logro de los objetivos del tratamiento quirúrgico, y la tasa de curación es baja.

Palabras claves: Acromegalia, complicaciones metabólicas, tratamiento quirúrgico y/o médico.

SÍNDROME DE KALLMANN EN PACIENTE FEMENINA

Ana Becerra, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Leoniana Bustillos, Mercedes Santomauro, Lucía Villamizar, Darling Dávila, Maracelly Mederico

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

Objetivos: Exponer un tipo de patología: Síndrome de Kallmann, infrecuente en el género femenino.

Caso clínico: Paciente femenina de 20 años de edad, quien acude a la consulta por presentar ausencia de menstruación y poco desarrollo mamario. Examen funcional: hipoacusia y anosmia. Examen físico: mamas simétricas estadio II de Tanner; genitales externos femeninos normoconfigurados vello púbico estadio Tanner II. Laboratorio: FSH: 0.99; LH: 0,20 mUI/ml; Estradiol: 10.0 pg/ml; Prolactina: 2 ng/ml. Prueba de GnRh: FSH: 0,31. FSH 60min: 6.64. FSH 90min: 7,61 mUI/ml. LH: 0,28. LH 60min: 4.90. LH 90min: 3,20 mUI/ml. DHEAS: 229 ug/dl. T4L: 1,04.

TSH: 1,92 mUI/ml. Testosterona total: 112 ng/ml. Cariotipo: 46XX. Ultrasonido pélvico: útero hipoplásico, ovarios bilaterales. Resonancia magnética cerebral: normal. Valorada por ORL donde evidencian hiposmia. Con estos datos se hace diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico: Síndrome de Kallmann. Se indica tratamiento hormonal a base de estrógenos y progesterona por vía oral.

Conclusiones: El síndrome de Kallmann puede ser esporádico o familiar y afecta más a hombres que a mujeres en una relación 4:1, con una prevalencia en el sexo femenino de 1:70000 y a nivel mundial la prevalencia general es de 1:10000 habitantes. Aunque es menos frecuente en la mujer, cuando se presenta la clínica característica (ausencia de caracteres sexuales secundarios, amenorrea primaria, anosmia o hiposmia, cariotipo 46 XX), debe ser un diagnóstico a considerar.

Palabras claves: Síndrome de Kallmann, hiposmonia, anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico.

CASOS DE TALLA BAJA Y USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO. PERIODO 2004-2009

Eduardo Carrillo, Laura Díaz, Yulimar Bolívar, Andrea Carvajal, Jean Carlos Vargas

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

Objetivos: Analizar las características de un grupo de pacientes con talla baja y los casos que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante el periodo 2004-2009

Métodos: Estudio de tipo retrospectivo y descriptivo. Se revisaron historias clínicas correspondientes a los casos de talla baja evaluados en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante el periodo 2004-2009, considerando las siguientes variables: sexo, grupo etario, percentil de talla, etiología, patologías asociadas y uso de hormona de crecimiento.

Resultados: Total de pacientes evaluados: 89. Sexo masculino 61,8%, sexo femenino 38,2%. Pacientes con talla por debajo del percentil 3 (60,7%), con talla entre percentil 3 y 10 (39,3%). El mayor número de casos se observó en la edad escolar (44,9%) seguido del grupo de preescolares (27%). La etiología más frecuente fue genética familiar (22,5%), otras etiologías encontradas fueron: hipotiroidismo (18%), hipercalcemia (17,98%) y déficit ponderal (16,9%). El 12,36% de los casos recibieron tratamiento con hormona de crecimiento debido a las siguientes patologías: déficit de hormona de crecimiento, retardo del crecimiento intrauterino, síndrome de Turner y acondroplasia.

Conclusiones: Talla baja es una causa frecuente de consulta en nuestro departamento. Los casos que se presentaron con mayor frecuencia fueron masculinos en edad escolar, la etiología más frecuente es una variante normal: talla baja genética familiar, y la variante patológica más frecuente fue hipotiroidismo. El uso de hormona de crecimiento se reserva para casos específicos.

Palabras claves: Talla baja, hormona de crecimiento

PREVALENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA. IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN ECOSONOGRÁFICA

G Palmucci, E Velásquez, C González, M Ortiz, M Licha, S Rojas, E García, E Fierro, N Chacín, Y Gómez, G Barroso, L Cedeño

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas

Objetivos: Se ha demostrado que la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) está relacionada con bocio, debido a la elevación crónica de los niveles de IGF-1 como factor de crecimiento. En este trabajo se determinaron los efectos de la GH e IGF-1 sobre la glándula tiroides e incidencia y morfología del bocio en pacientes con acromegalia, detectados por ecosonografía y se destaca su importancia en la práctica clínica.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisaron 18 historias clínicas de pacientes, de la unidad de Endocrinología del HMPC, con diagnóstico de acromegalia, sin antecedentes de patología tiroidea previa. Se registraron: edad, sexo, niveles de GH, IGF-1, TSH, T4 libre y ecosonograma tiroideo al momento del diagnóstico. Con estos datos se realizó el análisis estadístico.

Resultados: En todas las historias se reportaban los valores de GH, IGF- 1, TSH, T4 libre; sólo 13 (72.2%) tenían ecosonograma tiroideo. La edad promedio fue de 49 años; 38.8% se correspondían al sexo masculino y el 61.2% al femenino. La concentración promedio de GH fue de 24,67 ng/ml y 704.5 ng/ml para IGF-1. Según la concentración de TSH y T4 libre, el 72,2% fueron eutiroides (13 pacientes) y el 27,8% presentaron hipotiroidismo secundario (5). Por ecosonografía el bocio se presentó en el 69.2% y normales en el resto. De los bocios, 22.2% eran homogéneos, 22.2% heterogéneos con tendencia a la nodularidad y 55.6% multinodulares.

Conclusiones: Este estudio contribuye a evidenciar y delimitar por métodos no invasivos (ecosonografía), los efectos de la GH e IGF-1 sobre la glándula tiroides en pacientes acromegálicos, permitiendo considerar precozmente, no solamente el adecuado tratamiento supresivo del efecto de la GH, sino además evitar la aparición del bocio y su disfunción, ya que se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad.

Palabras claves: Acromegalia, disfunción tiroidea, ecosonografía.

Nutrición

INDICADORES NUTRICIONALES Y ANTROPOMÉTRICOS COMO FACTORES PREDISONENTES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (EC) EN UNA POBLACIÓN ADULTA DE LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO

Alejandra Silva, Mary Lares, Sara Brito, Yuly Velazco, Pablo Hernández, Claret Mata, Diana Koklonis, Angélica Bugallo
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo. Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, ²Escuela de Nutrición y dietética, Universidad Central de Venezuela

Objetivos: Las EC son unas de las primeras causas de morbimortalidad en la población adulta en nuestro país. Múltiples factores condicionan la génesis de este tipo de patologías, entre ellos los nutricionales. Se ha demostrado una relación de causalidad entre el consumo de alimentos y los factores de protección o riesgo para EC. El objetivo fue probar una metodología de valoración nutricional en la detección de factores de riesgo para EC.

Métodos: Se estudiaron 50 voluntarios entre 18 y 75 años de la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos

Arvelo. A los cuales se les realizó un estudio antropométrico y se les aplicó una Evaluación Nutricional que incluía la medición cuantitativa y cualitativa del consumo alimentario.

Resultados: El 66% de los sujetos presentó un IMC > 25, 80% se ubicó por encima de los valores de referencia para circunferencia de cintura, 78% presentó un coeficiente cintura cadera de alto riesgo; 60% con un porcentaje de grasa corporal superior a los valores de normalidad. En la evaluación de consumo alimentario se encontró: dieta hipocalórica (76%), hiperproteica (52%), hipergrasa con predominio de grasa de origen animal (44%), hipoglucídica (80%) y baja en fibra dietética (68%) de acuerdo a valores de referencia del INN.

Conclusiones: Los resultados obtenidos permitieron la identificación de factores de riesgo cardiovascular, tanto antropométricos como dietéticos. Es imperativo la medición y evaluación de los indicadores propuestos en una muestra mayor de sujetos con el fin de comprobar la consistencia en los resultados obtenidos.

Palabras claves: Evaluación nutricional, riesgo cardiovascular, antropometría, valoración dietética.

Suprarrenal

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, METABÓLICAS Y ENDOCRINAS DE LA PUBARQUIA PRECOZ: REVISIÓN DE 36 CASOS.

M Licha, S Rojas, G Barroso.

Unidad Nacional de Endocrinología. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. I.V.S.S. Caracas

Objetivos: La adrenarquia prematura (AP) es el comienzo precoz de la secreción de andrógenos adrenales y puede traducirse fenotípicamente por pubarquia prematura (PP). El clínico debe mantenerse alerta porque la AP puede ser el primer signo franco de una enfermedad subyacente. Estudios recientes sugieren que la AP y especialmente la AP exagerada (APE) en algunas niñas puede ser marcador predictivo del Síndrome Metabólico o del síndrome de Ovarios Poliquísticos. En este trabajo se pretende identificar las anomalías endocrinas y metabólicas en un grupo de pacientes con PP y analizar sus causas.

Métodos: Un grupo de 36 pacientes (34 niñas y 2 niños) que consultaron por PP fueron evaluados por medidas antropométricas, edad ósea, perfil metabólico y perfil androgénico (17OHP, DHEA, DHEA-S, delta4androsteronona) basal y estimulado con ACTH sintética.

Resultados: En 28 pacientes (77,7%) se presentó una PP típica, distribuida en: 2 (7.1%) con vello púbico de la infancia, 2 (7.1%) PP idiopática y 24 (85%) con AP típica o simple. Ocho pacientes (22,2%) presentaron PP atípica, 6 (75%) APE y 2 (25%) Hiperplasia Adrenal Congénita No Clásica (HSCNC). El 13,8% de los pacientes fue de bajo peso al nacer (BPAN), el 44% presentaba sobrepeso/obesidad y el 11% obesidad abdominal sin sobrepeso. Se observó hiperinsulinemia en 16,8% de los casos, dislipidemia en 27,7% e intolerancia a los carbohidratos en el 5,5%.

Conclusiones: La PP generalmente es una condición benigna, sin embargo en esta cohorte de pacientes el 22,2% presentó una PP atípica, entidad más frecuentemente asociada con condiciones patológicas subyacentes. Nuestro trabajo no contribuye con hallazgos distintos a los reportados en la literatura médica pero nos ha servido para identificar los pacientes con alteraciones endocrinas y metabólicas y reevaluar el nivel de actualización de nuestro protocolo diagnóstico de la PP y de las comorbilidades asociadas.

Palabras claves: Pubarquia prematura, alteraciones endocrinas metabólicas.

ENFERMEDAD DE ADDISON EN LA EDAD PREESCOLAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

Maracelly Medericó, Yajaira Briceño, Akbar Fuenmayor, Roald Gómez, Ana V Becerra A, Leoniana Bustillos, Marjorie Villalobos, María A Vergel

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivos: Presentar un caso clínico de preescolar masculino con enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria, entidad poco frecuente a esta edad y con diferentes etiologías.

Caso clínico: Preescolar masculino de 3 años 5 meses que presenta tos seca, fiebre, evacuaciones líquidas fétidas no disintéricas, vómitos, decaimiento general y episodios tónico clónicos generalizados de tres días de evolución. Antecedente desde hace 1 año de hiperpigmentación de piel y mucosas. Ingresó en malas condiciones generales, piel y mucosas hiperpigmentadas a predominio de pliegues y áreas expuestas, disnea, deshidratación severa y shock hipovolémico, Glasgow 7/15pts. Ingresó a UCIP, se cumple rehidratación sin mejoría,

amerita ventilación asistida; por inestabilidad hemodinámica se mantiene aporte de líquidos persistiendo hipotensión, amerita uso de drogas vasoactivas. Laboratorio: hiponatremia, hiperkalemia persistente e hipoglicemia. Cortisol: 9 ng/dL, ACTH: 250 pg/mL (previamente había recibido una dosis de hidrocortisona endovenosa), T4L: 1,1 ng/mL y TSH: 2,6 µU/mL. Se plantea Enfermedad de Addison en crisis adrenal, se mantienen esteroides. A pesar del tratamiento el paciente fallece por complicaciones respiratorias.

Conclusiones: La insuficiencia suprarrenal primaria tiene una sintomatología sumamente variada e inespecífica por lo que el diagnóstico clínico con frecuencia se retrasa. Puede presentarse como crisis adrenal que amenaza la vida con colapso cardiovascular profundo. El cortisol plasmático y la aldosterona pueden estar en concentraciones bajas o "inapropiadamente" normales para la condición de gravedad del paciente, asociado a altas concentraciones de ACTH y de actividad de renina plasmática.

Palabras claves: Insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, diagnóstico y tratamiento.

HIPERANDROGENISMO EN LA ADOLESCENCIA: A PRO-
PÓSITO DE UN CASO

Yuraima Villarreal, Yajaira Briceño, Lilia Uzcátegui, Mariela Paoli, Mercedes Santomauro, Miguel Sánchez

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

Objetivos: Presentar el caso de una adolescente femenina portadora de hiperandrogenismo, cuya etiología es variable.

Caso clínico: Paciente femenina de 15 años 6 meses de edad, quien consulta por presentar hiperhidrosis, vello y acné facial, niega trastornos menstruales. Antecedentes familiares: tía materna con hirsutismo y esterilidad. Examen físico: Peso 58,2 kg (P75-90), Talla 161 cm (P75), IMC 22,45 Kg/m² (P50-75). Escala de Ferriman-Gallwey modificada: 8 puntos; Desarrollo Puberal: Tanner V. Laboratorio de ingreso: TSH: 1,32 mU/mL; T4L: 1,15 ng/dL; 17 OHPg: 4,84 ng/dL (↑); DHEA-S: 436 µg/dL (↑); Testosterona Total: 177,9 ng/dL (↑); Androstenediona:

3,60 ng/mL (↑); Glicemia 88 mg/dL; Insulina: 15 mU/mL; Lipidograma normal. Prueba de ACTH en fase folicular: 17 OHPg: basal: 1,2 ng/mL, 60': 27,5 ng/mL (↑); Cortisol basal: 15,8 µg/dL, 60': 39,8 µg/dL; Nueva Testosterona Total: 93,3 ng/dL (↑). Eco Pélvico en fase folicular: normal. Dada presentación clínica y resultados de laboratorio se establece diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congénita de Aparición Tardía (HAC No Clásica). Se indica tratamiento con antiandrógenos.

Conclusiones: La HAC No Clásica, es generalmente de diagnóstico tardío, ya que los signos y síntomas en la infancia se pueden presentar de manera atenuada. El hiperandrogenismo bioquímico y clínico incluye, en adolescentes, acné, hirsutismo e irregularidades menstruales. El Síndrome de Ovarios Poliquísticos es un diagnóstico diferencial obligatorio.

Palabras claves: Hiperplasia adrenal congénita no clásica, hiperandrogenismo.

HIPERCORTISOLISMO EN LA INFANCIA: DOS VARIE-
DADES DE PRESENTACIÓN

Lucía Villamizar, Yajaira Briceño, Gerardo Rojas, Leoniana Bustillos, Mercedes Santomauro, Ana Becerra, Miguel Sánchez

Servicio de Endocrinología, IAHULA-ULA, Mérida - Venezuela

Objetivos: Presentar el caso clínico de dos niñas portadoras de hipercortisolismo de diferentes etiologías.

Casos clínicos: Primer caso: lactante mayor femenina de 12 meses de edad quien desde los 8 meses ha presentado aumento exagerado de peso. Antecedente de dermatitis amoniaca y posterior tratamiento con esteroides tópicos (Betametasona) por 8 meses. Examen Físico: Peso 14.6 Kg (>P97) Talla 78.5 cms (PT 90 - 97), IMC 23.54 (↑ P97), TA: 80/50mmHg. cara de luna llena, no rubicundez, no jiba, tiroides normal. Cardiopulmonar RsCsRs s/s. Tanner I. Laboratorio: cortisol 8am: 3.2 mcg/dl, ACTH 5 pg/ml. Segundo caso: pre-escolar femenina de 5 años de edad la cual presenta aumento de peso progresivo, 9 kilogramos, en los últimos 5 meses, así como aumento del vello corporal y cambios de humor. Examen físico Peso: 26,5 Kgr. (>P97) Talla: 109 cms (P 50-75). IMC: 22,45 Kgr/mt2SC (>P97). CA: 67 cm; TA: 85/45 mmHg. Piel oleosa,

aumento generalizado del vello corporal, levemente engrosado. Cara de luna llena. No jiba. Abdomen con pániculo adiposo grueso, no estrías rubras. Tanner I. Laboratorio: Cortisol 8am: 224 mcg/dl. Cortisol 4pm: 216 mcg/dl. Cortisol urinario 24 horas: 1368 ugr/24h. ACTH: 19,3 pg/ml. RMN cerebral: LOE en hipófisis (2mm).

Conclusiones: El hipercortisolismo es una entidad clínica, causada por concentraciones circulantes excesivas de glucocorticoides, originadas en una secreción endógena, generalmente por tumores hipofisarios denominándose, enfermedad de Cushing, a tumores no hipofisarios, y/o secundario a la administración exógena, como ocurre con el uso prolongado de esteroides. En ambos casos se observa aumento de peso, debilidad muscular, hirsutismo, estrías violáceas, hipertensión. Para su diagnóstico se emplea cortisol plasmático, cortisol libre urinario, ACTH, pruebas de supresión con dexametasona, resonancia magnética nuclear contrastada de hipófisis y cateterización de senos petrosos principalmente.

Palabras claves: Hipercortisolismo exógeno y endógeno, síndrome de Cushing.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II: A
PROPÓSITO DE UN CASO

Marjorie Villalobos, Maracelly Mederico, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Yajaira Zerpa, Ana V Becerra A, Leoniana Bustillos, María A Vergel

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivos: Presentar caso clínico de adolescente masculino con Síndrome Poliglandular tipo II, manifestado por diabetes mellitus tipo 1 (DM1) acompañado de insuficiencia adrenal.

Caso clínico: Adolescente masculino de 16 años de edad, DM1, de 14 años de evolución, quien consulta por presentar hipoglucemia grave desde hace 5 meses, hipotensión, e hiperpigmentación de piel y mucosas. Antecedentes patológicos: síndrome de Gilbert en enero 2009. Antecedentes familiares: 2 tíos maternos con DM1. Examen físico: piel morena, no bocio, ginecomastia bilateral. Paraclínica: glicemia: 150 mg/dL, cortisol 8am: 13 µg/dL, ACTH: 32 pg/mL, TSH: 2,1 µU/mL, T4L: 1 ng/dL. Anticuerpos antitiroideos negativos.

Ultrasonido abdominal: sin lesiones aparentes. Se realiza prueba de estimulación con ACTH: Cortisol basal: 0,018 µg/dL, Cortisol 60 min: 0,018 µg/dL. En vista de no haber respuesta se concluye en Síndrome Poliglandular autoinmune tipo II por la presencia de DM1 e insuficiencia adrenal primaria. Se inicia tratamiento con Fludrocortisona 0,1 mg/día e Hidrocortisona 15 mg (am) y 5 mg (pm) y ajuste de insulino terapia, la evolución clínica ha sido satisfactoria.

Conclusiones: El síndrome poliglandular autoinmune es una disfunción autoinmunitaria que afecta a dos o más glándulas endocrinas. Clínica e inmunológicamente es heterogénea, es de naturaleza familiar. El tipo II se presenta en edad adulta, cursa con insuficiencia suprarrenal primaria (ISP), tiroiditis y diabetes mellitus tipo 1. Dado que la ISP es rara, su presencia es diagnóstica de este síndrome; la DM1 coexiste en 52% de los casos, y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 69%, aunque muchos pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos nunca presentan alteración de la función tiroidea.

Palabras claves: Síndrome poliglandular autoinmune, insuficiencia adrenal, DM 1.

Tiroides

ABSCESO TIROIDEO EN PACIENTE FEMENINA DE 19 AÑOS: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Darling Dávila, Lilia Uzcategui, Gerardo Rojas, Yajaira Briceño, Miguel Sánchez, Ana Becerra, Marjori Villalobos

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital universitario de los Andes, Mérida, Venezuela

Objetivos: Presentar un caso de absceso tiroideo en femenina de 19 años, edad de presentación poco frecuente.

Caso Clínico: Paciente femenina de 19 años de edad, quien cursa con aumento de volumen en región anterior del cuello, aspecto indurado, no doloroso, acompañada de dificultad para la ingesta de alimentos y posteriormente se aprecian signos de flogosis y febrícula. Antecedentes de Importancia; faringitis a repetición. A la exploración funcional refiere nerviosismo, ansiedad, hiperdefecación. Al examen físico: cuello móvil, cilíndrico, delgado, no adenomegalias, con aumento de volumen en región anterior del cuello y signos de Celso, diámetro 3 x 2,5 cm, ovalada, bordes irregulares, consistencia

blanda, fluctuante, con escasa salida de secreción amarillenta. Paraclínica; leu; 13.500 con neutrofilia 86%, VSG 46 mm/H. TSH; 0.35mm/L (0.3-6.2) T4; 3,38 ng/dL (0.8-2.0). El cultivo con reporte de Estafilococos Áureos. Ecosonograma tiroideo; Lóbulo Derecho; Vol. 10,24cc, a nivel de polo superior, imagen ovalada, bordes regulares de contenido anecoico, volumen 0,46 cc, en su interior se proyectan septos. Lóbulo Izquierdo; Volumen 3,19cc.

Conclusiones: La tiroiditis aguda supurativa, es una variedad infrecuente que prevalece en infantes y adultos mayores de 40 años, originada por anomalía de la cuarta bolsa faríngea en niños y por infecciones recurrentes en adultos; es a predominio de lóbulo izquierdo debido a que en período neonatal hay una atrofia del último arco braquial en lóbulo derecho. Algunos casos cursan con hipertiroidismo transitorio que vuelve al estado eufuncionante al cesar patología.

Palabras claves: Tiroiditis supurada, hipertiroidismo transitorio, absceso tiroideo.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ECTÓPICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Andrea Carvajal, Jean Vargas, Carmen Licón, Sara Brito, Laura Díaz, Yulimar Bolívar, Marlen Gil

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

Objetivos: El objetivo de este caso clínico es dar a conocer una presentación atípica de hiperparatiroidismo primario (HPTP).

Caso clínico: Paciente masculino de 32 años de edad con antecedentes de litiasis renal quien inicia enfermedad actual hace 1 año cuando presenta dolor leve en miembros inferiores en reposo, el cual evoluciona a moderado apareciendo posteriormente aumento de volumen en tercio inferior de región tibial anterior izquierda doloroso que imposibilita la marcha; es referido al servicio de endocrinología en donde se realizan paraclínicos evidenciándose calcio sérico en 14,9 mg/dl, fosfato 1,4 mg/dl, magnesio 1,7 mg/dl; densitométrica ósea: T-score en columna (L2-L4) -3,9, cuello de fémur de -4,5; PTH

en 1035 pg/ml; ecosonograma tiroideo normal; El gammagrama de paratiroides MIBI-Tc reporta acúmulo patológico de actividad a nivel de mediastino superior sugestivo de adenoma paratiroides ectópico: en la TAC de tórax se evidencia tumoración de 2 cm de diámetro ubicado en celda tímica. Se inicia tratamiento para la hipercalcemia con hidratación, furosemida y calcitonina nasal con mejoría parcial de la misma, fue intervenido quirúrgicamente realizándose la exéresis del adenoma con realización de PTH intraoperatoria 20 min posterior a retiro de adenoma evidenciándose disminución en el 50 % del valor de PTH previa y disminución del calcio sérico a las 6 horas hacia valores normales.

Conclusiones: Los adenomas ectópicos paratiroides se presentan en el 3-6% de los pacientes con HPTP, la localización mediastinal es del 1 al 2.2% del total de los casos Debido a su baja incidencia consideramos útil conocer la forma de diagnóstico, tratamiento y evolución de este paciente

Palabras claves: hiperparatiroidismo primario, adenoma paratiroides, hipercalcemia

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN ADOLESCENTE. CASO CLÍNICO

Mercedes Santomauro¹, Yajaira Briceño¹, Mariela Paoli¹, Demian Spinetti², Lucía Villamizar¹, Leoniana Bustillos¹, Ana Becerra¹, Rafael Salinas³

Unidad de Endocrinología¹, Servicio de Cirugía Oncológica² y Medicina Nuclear³, Universidad de los Andes-IAHULA. Mérida. Venezuela

Objetivos: Exponer un tipo de patología particular del cáncer de tiroides bien diferenciado, variedad microcarcinoma papilar, poco frecuente en este grupo etario, cuyo manejo es controversial en ausencia de directrices homogéneas.

Caso clínico: Adolescente femenina de 15 años, quien presentó aumento de volumen en región lateral izquierda del cuello de 4 años de evolución, de crecimiento lentamente progresivo, al inicio indoloro, posteriormente disfagia con dolor a la palpación motivo por el cual le realizaron tiroidectomía sub-total. Estudio anatomopatológico reportó microcarcinoma papilar de 6 mm de diámetro sin infiltración capsular por lo que es referida al Hospital Universitario de los Andes para valoración por endocrinología y medicina nuclear quienes realizan evaluación de restos postquirúrgicos, encontrando escasos restos tiroideos bilaterales eutópicos. En decisión conjunta, a la luz de los

conocimientos disponibles, donde el microcarcinoma papilar (<1cm) sin invasión capsular, infiltración a ganglios, ni metástasis locales o a distancia, es considerado de bajo riesgo con excelente pronóstico, se consideró, sin indicación de terapia ablativa, iniciándose terapia supresiva con levotiroxina. Se planteó seguimiento clínico, paraclínico (perfil tiroideo, tiroglobulina, a pesar de restos tiroideos, para detectar elevaciones sobre el nivel basal) imagenológico con ultrasonido de cuello. Actualmente, adolescente en buenas condiciones generales.

Conclusiones: En el tratamiento de los microcarcinomas papilares de tiroides bien diferenciados y de bajo riesgo, la opción quirúrgica inicial puede ser cirugía parcial; en este tipo de pacientes, la terapia ablativa postoperatoria no ha demostrado beneficios para la prevención de recurrencias, no estando recomendada para pacientes con cáncer unifocal <1 cm y multifocal (cuando todos los focos son <1 cm) sin otras características de mayor riesgo. Sin embargo, en vista que nuevos datos se presentan en el seguimiento de todo paciente según el curso clínico y respuesta al tratamiento, el riesgo de recurrencia y mortalidad, debe ser re-evaluado periódicamente.

Palabras claves: Microcarcinoma, tiroides, tratamiento.

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES OBESOS QUE ACUDEN AL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO DURANTE SEPTIEMBRE 2009-ENERO 2010

Carmen Licón, Alejandra Silva, Ana María Miskiewicz, Sara Brito, Andrea Carvajal, Rossanny Delgado

Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas-Venezuela

Objetivos: La obesidad es un problema de salud pública, y en la actualidad es uno de los principales motivos de consulta. El hipotiroidismo subclínico puede ser un factor adicional que contribuya aún más al aumento de peso en estos pacientes obesos. En este trabajo se determinó la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos.

Métodos: Se revisaron los registros de los pacientes que acudieron al Laboratorio de Endocrinología del Hospital Militar Carlos Arvelo, durante el período Septiembre 2009-Enero 2010;

con diagnóstico de obesidad. Se seleccionaron los que tenían solicitado perfil tiroideo. Se elaboró una tabla de registro y se procesaron los datos. Se calculó el promedio y la frecuencia de las variables y se graficaron los resultados.

Resultados: Se obtuvieron 104 registros de pacientes; edad promedio de 35,1 años en ambos sexo. El 18,20% de los pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico y 4,8% de hipotiroidismo clínico por marcador bioquímico; 75% (18) correspondieron al sexo femenino y 25% (6) al masculino.

Conclusiones: En nuestra casuística, el 23 % de los pacientes, cuyo motivo de solicitud de función tiroidea fue por obesidad, se encontraron valores de laboratorio sugestivos de hipotiroidismo tanto subclínico como clínico. Es de rutina en nuestro servicio, solicitar función tiroidea en los pacientes obesos, ya que se ha demostrado asociación entre aumento de hormona estimulante de la tiroides y el índice de masa corporal.

Palabras claves: Hipotiroidismo, frecuencia, obesidad.

PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF) DE TIROIDES: ESTADÍSTICAS DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. AÑOS 2007-2008. HOSPITAL VARGAS. CARACAS. VENEZUELA.

María Alejandra Aponte F, Marjorain Vallejos, Olys Díaz, María Alejandra Castillo, Rossana Ruiz, Marillin Cordero, Irene Stulin, Leopoldo Duarte

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas, Caracas-Venezuela

Objetivos: La PAAF es un método económico, poco invasivo que permite el estudio citológico de la tiroides, orientando la conducta ante la enfermedad nodular. Tiene una sensibilidad del 60-100% y especificidad del 72 -95%. El objetivo fue evaluar 1.- Género y grupo etario. 2.- Predisposición familiar de patología tiroidea. 3.- Localización del nódulo y función tiroidea inicial. 4.- Clasificación citológica. 5.- Incidencia de la patología maligna vs benigna. 6.- Porcentaje de punciones eco-guiadas de las PAAF en el Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas durante enero 2007 y diciembre 2008.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal que incluyó 261 casos. Muestras tomadas con aspir-gun. Eco-guiadas con transductor lineal de 7.5MHz.

Resultados: El 96,5% de los pacientes fueron mujeres. El grupo más punzado tenía entre 46 y 55 años. Solo 17,62% reportó

familiares con patología tiroidea. El 62,45% tenía Bocio Multinodular. El 66,28% de pacientes estaba eufuncionante. Las punciones positivas para cáncer representaron el 4,22% siendo más frecuente el papilar (80%). Hubo 2 casos de cáncer anaplásico. Las muestras reportadas como negativas para malignidad constituyeron el 53.64%, la Hiperplasia nodular fue la más frecuente (47,13%). El 8,43% de las punciones fueron sospechosas para malignidad. El total de muestras no diagnósticas fue de 33,72%. El 39% de punciones fueron eco-guiadas.

Conclusiones: Nuestros resultados se asemejan a los reportes mundiales sobre la mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en mujeres y el predominio del Carcinoma Papilar sobre los otros cánceres. Los mejores centros estiman alrededor de 5% de muestras insatisfactorias, lo que nos obliga a investigar sobre los posibles factores (Técnica de punción, método de fijación, tamaño de la lesión, operador, etc.) que afectan nuestros resultados, enfatizando que somos un centro académico. Se recomendará trabajar en conjunto con los citotecnólogos a fin de asegurar la calidad de las muestras durante el procedimiento.

Palabras claves: Tiroides, punción, nódulos, PAAF.

TORMENTA TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN. CASO CLÍNICO

Mercedes Santomauro, Yajaira Zerpa, Gerardo Rojas, Magda Luna, Ana Becerra, Lucía Villamizar, Leoniana Bustillos, Yuraima Villarreal

Unidad de Endocrinología. IAHULA. Mérida. Venezuela

Objetivos: Presentar el caso de una embarazada en tormenta tiroidea complicada con insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar severa, patología infrecuente de riesgo vital para la madre y el feto.

Caso clínico: Paciente de 29 años, cursando con embarazo de 30 semanas y antecedente de Enfermedad de Graves, sin control de embarazo y suspensión del tratamiento antitiroideo desde el inicio de la gestación, con cuadro clínico caracterizado por palpitaciones, sensación de angustia, intolerancia al calor y temblor distal. Al ingreso: ansiosa, en regulares condiciones generales, deshidratada, hipertérmica e hiperrefléxica, exoftalmos bilaterales, TA:150/97 mmHg. FC:153 lpm. FR:32 rpm, ruidos cardíacos taquicárdicos, soplo sistólico grado II/IV con ritmo de galope, y ruidos respiratorios con estertores bibasales escasos, mixedema pretibial en extremidades. Movimientos fetales positivos, frecuencia cardíaca fetal presente y al tacto vaginal membranas ovulares rotas, Se inició tratamiento

enérgico a base de metimazol (por no contar con propiltiuracilo) hidrocortisona, atenolol y posteriormente lugol fuerte al 8%. Paraclínica: Leucitosis con neutrofilia, anemia, hipokalemia y transaminasas normales. TSH:0,26 y T4L:>6. Eco transtorácico reveló remodelado concéntrico de ventrículo izquierdo con fracción de eyección límite (50%), dilatación biauricular e hipertensión arterial pulmonar severa. En su evolución, se desencadenó trabajo de parto, obteniéndose recién nacido a término con muy bajo peso, y posterior acentuación de la clínica de hiperfunción tiroidea que ameritó traslado a terapia intensiva donde permaneció 12 días con evolución satisfactoria.

Conclusiones: La tormenta tiroidea es la complicación más temida en una embarazada hipertiroidea, no existen estadísticas sobre su frecuencia, y a menudo se precipita por un evento estresante como el trabajo de parto. Se asocia a mayor incidencia de mortalidad y morbilidad materna, fetal y neonatal lo que hace mandatorio que el personal de salud deba identificar rápidamente esta condición e instaurar tratamiento agresivo para evitar las complicaciones que de ella se derivan.

Palabras claves: Tirotoxicosis, embarazo, tiroides, tormenta tiroidea.

USO Y ABUSO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS

Anselmo Palacios

Clínica Ávila. Caracas-Venezuela

Los esteroides anabólicos androgénicos son ampliamente utilizados en forma beneficiosa en las siguientes condiciones: Deficiencia androgénica del niño y del adulto, anemias (aplásica, por lupus eritematoso sistémico, Fanconi, células falciformes, insuficiencia renal crónica, algunos tipos de leucemia y mielofibrosis), osteoporosis, pérdida marcada de masa muscular, caquexia por cáncer y HIV, angioedema idiopático, quemaduras y estados de malnutrición, promoción del crecimiento en niños con retardo constitucional del crecimiento, síndrome de Turner con retraso del crecimiento, cardiomiopatía dilatada idiopática, dolor mamario postparto, endometriosis y cuadros depresivos. El abuso de estos esteroides anabólicos es cada vez más frecuente con el fin de obtener mayor masa muscular y mejor rendimiento deportivo en general. Las dosis suprafisiológicas de cualquiera de los esteroides anabólicos conlleva frecuentemente a alteraciones corporales entre las cuales destacan las afecciones cardíacas (hipertrofia ventricular, con alteraciones claras electrocardiográficas con acortamiento del segmento QT, fibrilación auricular, muerte súbita, hipertensión arterial, edema periférico), cambios lipídicos aterogénicos (disminución del HDL colesterol, menor fibrinólisis y tendencia a trombosis), aumento marcado de la síntesis del tejido colágeno con fibrosis miocárdica y tendencia a la ruptura de tendones y ligamentos musculares, así como mayor degradación del colágeno tipo I con menor masa ósea. La función testicular es francamente alterada con supresión de la testosterona endógena y de la espermatogénesis a veces irreversible, disminución del volumen testicular evidenciable clínicamente. En las mujeres, el acné y la masculinización es evidente con hipotrofia mamaria, seborrea y amenorrea secundaria, así como inducción de resistencia a la insulina. La ginecomastia no es infrecuente en el varón y a veces requiere tratamiento plástico. El área cognitiva en ambos sexos puede alterarse con agresividad, irritabilidad, insomnio y tendencia al suicidio, sobre todo en los jóvenes inestables emocionalmente.

FITOESTRÓGENOS Y SU POTENCIAL OSTEOGENICO EN CÉLULAS MADRE DE TEJIDO ADIPOSO

Karem Noris-Suárez¹, Ana H. Márquez¹, Freddy González-Mujica²

Laboratorio de Ingeniería de Tejidos. Dpto. de Biología Celular, Universidad Simón Bolívar. ²Cátedra de Bioquímica, IME, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. Por definición, las células madre son células indiferenciadas con una alta capacidad de proliferación, autorrenovación y diferenciación en múltiples linajes. Todo ello permite la regeneración de los tejidos (Salgado *et al.*, 2006). Estas características y las potencialidades que ello representa, han abierto

Otras complicaciones surgen de las vías utilizadas, habitualmente inyecciones múltiples semanales con infecciones tipo hepatitis, HIV, abscesos locales, al compartir las jeringas de inyección con otros usuarios. Los medicamentos utilizados son muy variados desde la clásica testosterona en forma de ésteres orales o inyectados así como anabólicos muy populares como el decanoato de nandrolona, methandrolona, estanozol, fluoximesterona, oximetolona, oxandrolona y otros andrógenos menos potentes como la androstenediona y la dehidroepiandrosterona (DHEA), todos de fácil obtención en farmacias y en locales comerciales diversos. Debemos destacar que con mayor frecuencia se promociona el uso en los gimnasios de otros medicamentos como la Hormona de crecimiento (GH), insulinas de corta acción para aumentar el efecto anabólico así como Gonadotropina coriónica (HCG), antiestrógenos e inhibidores de aromataza (para atenuar los efectos deletéreos sobre el testículo y la ginecomastia). En conclusión, tanto el gremio médico como el público debe ser informado adecuadamente de las frecuentes complicaciones derivadas del abuso de los útiles esteroides anabólicos androgénicos sobre todo en las poblaciones juveniles fácilmente impresionables por la propaganda comercial que se difunde sin control alguno de las instituciones relacionadas con la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic Androgénic Steroids: A Survey of 500 users. *Med Scienc Sports Exercise* 2006; 38(4):644-651.
2. Karina T et al. Anabolic androgénic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 2003;24:1-7.
3. Schanzer W.(1998) Abuse of androgens and detection de illegal use. In: Nieschlag E., Behre HM, (eds) .Testosterone, Action, Deficiency, Substitution, Berlin: Springer-Verlag, pp 545-565.
4. Hoffman JR et al. Nutritional Supplementation and Anabolic Steroid Use in Adolescents. *Med Scienc Sports Exercise* 2007;40(1):15-24.

un abanico de posibles aplicaciones y usos terapéuticos para estas células, entre ellas, el poder ser empleadas como modelo *in vitro* para el estudio de potenciales compuestos farmacológicos. El tejido óseo, por otra parte, es un tejido en un proceso continuo de regeneración (remodelado) donde las células mesenquimales (células madre pluripotentes) precursoras de los células óseas son reclutadas por diversos mecanismos, entre ellos, factores hormonales, que regulan el proceso de diferenciación u osteogénesis. Más recientemente se ha encontrado una importante regulación del proceso osteogénico y metabólico por parte de diversos factores hormonales liberados por el tejido adiposo (Gimble

and Nuttall, 2004). El cese o déficit de producción de estrógenos, proceso conocido como menopausia, conlleva a diversas alteraciones en la mujer, como es el caso de la osteoporosis. Diversos estudios epidemiológicos, llevados a cabo en poblaciones asiáticas, las cuales mantienen una dieta rica en productos a base de soya (leguminosa rica en fitoestrógenos), demuestran que estas presentan una menor incidencia de osteoporosis en comparación con las mujeres que consumen la llamada "dieta americana" (Adlercreutz, 1998). Ello ha motivado un creciente interés en estudiar estos compuestos y su efecto "protector" para el organismo. Los fitoestrógenos son flavonoides derivados de las plantas, con débil actividad estrogénica comparada con el estradiol. Pertenecen químicamente al grupo de los polifenoles y se dividen en forma estructural en tres grupos según su estructura molecular: Isoflavonas, Lignanós (isoflavonoides) y Cumes-tranos. En Venezuela, estudios fitoquímicos realizados en las Leguminosae plantas *Bauhinia*, específicamente en las hojas, han permitido la identificación de compuestos flavonoides en forma de agliconas biológicamente activas con diferentes estructuras. Trabajos llevados a cabo con las hojas de *Bauhinia megalandra* (denominada comúnmente "casco" o "pata de vaca") han permitido el aislamiento y la identificación de ocho flavonoides: quercetina, kaempferol, astilbina, quercetina 3-O-á-ramnosida, kaempferol 3-O-á-ramnosida (Rodríguez *et al.*, 2008). Tomando como base estas evidencias, nos propusimos estudiar el posible efecto osteogénico de los flavonoides presentes en el extracto acuoso foliar de la planta *Bauhinia megalandra* mediante bioensayos empleando para ello, cultivos de células mesenquimales humanas obtenidas a partir de lipoaspirados, donados por pacientes sometidos a cirugía cosmética (Valente *et al.*, 2007), y cultivos de células óseas derivadas de calvaria de ratas neonatas (Noris-Suarez *et al.*, 2003). Adicionalmente, a partir del extracto acuoso foliar, se prepararon fracciones empleando solventes de polaridad creciente, con el fin de ir evaluando las características de hidrofiliidad de los compuestos bioactivos. Los resultados obtenidos se pueden resumir en: 1) el extracto acuoso foliar y la fracción

acetona muestran actividad osteogénica en cultivos de células óseas derivadas de calvaria de rata, 2) las células mesenquimales (células madre) obtenidas a partir de lipoaspirados, tanto en presencia del extracto acuoso como de la fracción acetona, mostraron la capacidad de diferenciarse hacia células óseas e inducir biomineralización, 3) los compuestos presentes en las muestras analizadas (extracto acuoso foliar y fracción acetona) mediante cromatografía en capa fina, presentan compuestos con características flavonoides, más no son isoflavonas. Se requieren otros estudios que permitan identificar el o los compuestos responsables del efecto osteogénico mostrado en los cultivos así como también ensayos *in vivo*, con el fin de plantear el uso de estos compuestos como alternativa a las terapias de reemplazo hormonal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adlercreutz H (1998) Epidemiology of Phytoestrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 12:605-623.
2. Gimble JM, Nuttall ME (2004) Bone and Fat: Old Questions, New Insights. *Endocrine* 23:183-188.
3. Noris-Suarez K, Barrios de Arenas I, Vasquez M, Baron Y, Atias I, Bermudez J, Morillo C, Olivares Y, Lira-Olivares J (2003) Caracterización Biológica De Vidrios Modificados Del Sistema Na₂O. CaO. SiO₂. P₂O₅. Conteniendo Al₂O₃ Y B₂O₃. Empleando Células Osteoblásticas. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales* 23:6.
4. Rodríguez M, Hasegawa M, González-Mújica F, Motta N, Castillo N, Castillo J, Zea E, Mora K, Sousa L, González A, Camejo D (2008) Antidiabetic and Antiradical Activities of Plants from Venezuelan. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 18:331-338.
5. Salgado AJ, Oliveira JT, Pedro AJ, Reis RL (2006) Adult Stem Cells in Bone and Cartilage Tissue Engineering. *Curr Stem Cell Res Ther* 1:345-364.
6. Valente L, Noris-Suárez K, H. MA, A. H (2007) Células madres adultas obtenidas por lipoaspirado: extracción, aislamiento y cultivo. Potenciales aplicaciones en cirugía plástica y reconstructiva. *Cirugía plástica y reconstructiva venezolana* 9:5.

ISLET TRANSPLANTATION

Juan Domínguez-Bendala

Research Assistant Professor of Surgery. Pancreatic Development & Stem Cell Laboratory. Diabetes Research Institute. University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine

Islet transplantation for type 1 diabetes epitomizes the promise and challenge of regenerative cell therapies. From the original proof-of-principle trials more than two decades ago to the development of novel immunosuppressive methods that sustain long-term engraftment, the advances (and setbacks) of this ever-evolving field have set the course for future stem cell therapies. Here we review the state

of the art in islet transplantation, with a special emphasis in new trends in the field, such as the use of islet containment techniques that may potentially bypass the liver while supporting the use of local immunosuppression, and the development of novel imaging strategies that allow the visualization of the graft in living organisms. Although the main challenges (rejection and supply) remain the same as 20 years ago, the promise of new stem cell approaches to restore beta cell function in type 1 diabetics would not have been possible without the pioneering work in islet cell transplantation.

LA VERDAD SOBRE LAS ESTATINAS**Oswaldo Obregón A**

Unidad de Endocrinología. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas-Venezuela

Desde hace más de veinte años, la medicina basada en la evidencia nos había presentado a las Estatinas como drogas maravillosas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, al disminuir los niveles de LDL en sangre. Tomado este hecho como el estándar de oro, sin embargo, recientes Megametasísis de los quince estudios clásicos, sobre un universo de aproximadamente setenta y ocho mil pacientes, revelaron que la reducción de los niveles de LDL no alcanzaba más allá del veintisiete por ciento (27%), quedando un riesgo de enfermedad cardiovascular, ahora llamado "residual", de aproximadamente setenta y siete por ciento (77%). Este análisis, obligó a revisar la situación de los niveles de triglicéridos elevados, y los de HDL bajos, como altamente predictores del riesgo de enfermedad cardiovascular, más importantes que los niveles de LDL. Esto desvió la atención, a la diabetes tipo II, y al síndrome plurimetabólico, pues ambos comparten ese patrón (Triglicéridos elevados, HDL bajo).

Sin embargo, nosotros en más de treinta años de práctica médica pública y privada, hemos actuado basándonos en el hecho de que la enfermedad cardiovascular es, OXIDATIVA, INFLAMATORIA y POSTPRANDIAL, derivada de las disfunciones mitocondriales, adipocíticas y endoteliales. Sin estrés oxidativo e inflamatorio, los niveles de LDL

no son relevantes para el desarrollo de la placa de aterosclerosis, como lo demuestran diferentes estudios a nivel mundial. Igualmente, otros trabajos clínicos antiguos y actuales como el JUPITER, revelan que los niveles de CPR (Proteína C Reactiva) como expresión de inflamación, y su reducción por vía del uso de Estatinas es capaz de disminuir significativamente el riesgo, aún mayor que en el caso del LDL.

Es bien sabido ahora, que las Estatinas poseen efectos llamados "pleiotrópicos" como son el de antioxidante, antiinflamatorio, antiagregante, antitrombótico, vasodilatador, mejoría de la función endotelial y estabilización de placa, entre muchas otras. Todas estas funciones han sido comprobadas en gran cantidad de trabajos, por lo que para nosotros, estos son los importantes, y los que hacen verdaderamente de las Estatinas unas formidables drogas, por lo que los efectos "pleiotrópicos" serían los de reducir los niveles de LDL, y los anteriores los verdaderos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libby, P. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1225-1228
2. Adapted from Davidson, MH. *Am J Cardiol*, 2005; 96:3K-13K.
3. Ridker PM et al. *Circulation* 1999; 100:230-5.
4. Ridker PM et al. *NJEM* 2008; 359:2195-207.
5. Takemoto and Liso. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1712-1719.

STEM CELL**Juan Domínguez-Bendala**

Research Assistant Professor of Surgery. Pancreatic Development & Stem Cell Laboratory. Diabetes Research Institute. University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine

Islet transplantation is a promising therapy, but its prospects as the treatment of choice for type 1 diabetes will be bleak until the problems of immunosuppression and donor tissue supply are properly addressed. The latter remains arguably the most immediate concern, as the number of potential recipients greatly exceeds that of available pancreata. This problem is further aggravated by a progressive loss of function of the graft over time, which may require periodic re-infusions of islets. These problems could be partially addressed by defining a self-renewable source of cells with the potential to become beta cells. Bone marrow- or fat-derived mesenchymal, umbilical cord, and, more recently, amniotic fluid cells have received considerable attention within the field of "adult" stem cells. It has also been proposed that the adult

pancreas may contain expandable subpopulations of cells with the ability to become endocrine tissue. Among these, ductal, acinar or islet-derived sources are commonly cited. However, the jury is still out regarding the potential ability of any of these adult cell types to restore beta cell function, be it in vitro or through endogenous regeneration mechanisms. On the other hand, embryonic stem (ES) cells and their reprogrammed counterparts (induced pluripotent stem, or iPS cells) are known to be pluripotent and immortal under defined conditions. Human ES and iPS cells have been induced to produce insulin under a variety of experimental settings. However, the efficiency is still very low and the risk of tumorigenesis remains high for these cell types.

Here we review the state of the art in stem cell-based approaches for beta cell regeneration, stressing our recent discoveries on the role of oxygen in shaping pancreatic development, as well as the use of virus-free strategies to induce stem cell differentiation and reprogramming.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA PARA NÓDULOS TIROIDEOS. TIRADS

Luis R Figuero A

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Caracas-Venezuela

La enfermedad nodular de tiroides es frecuente, estudios realizados por palpación revelan una prevalencia de 4 a 7% y hasta 67% por ultrasonido. Sin embargo, la probabilidad de malignidad de los nódulos tiroideos es de 3 a 10%. La prevalencia del cáncer de tiroides ha aumentado en los últimos años en paralelo a la detección de nódulos tiroideos asintomáticos encontrados al realizar diferentes estudios de imágenes.

Los estudios básicos en la evaluación del nódulo tiroideo ha sido motivo de preocupación de diversas sociedades científicas relacionadas con el tema como la Asociación Americana de Tiroides (ATA), La Asociación Europea de Tiroides, Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido. Todos los estudios concuerdan en que si el nódulo fue detectado por palpación o por algún método de imagen el paciente debe ser sometido a ecosonograma de tiroides.

La tercera recomendación de esa evaluación aparte del estudio funcional midiendo TSH, es el estudio citológico preferentemente guiado por ultrasonido. Dada la prevalencia de la enfermedad nodular, no es costo-efectivo practicar biopsia a todos los pacientes para detectar un pequeño número de nódulos malignos.

Hasta el año 2006 la mayoría de las recomendaciones solo establecían el tamaño como condición necesaria para que un nódulo fuera sometido a biopsia sin señalar su aspecto ecográfico. Existen muchos estudios destinados a identificar alguna característica ecográfica que permitiera identificar nódulos malignos. No existe un parámetro único que indique malignidad, sin embargo, los hallazgos más frecuentes en los nódulos malignos son un nódulo sólido, hipoecoico, con halo irregular o ausente, bordes irregulares, con microcalcificaciones, vascularización intranodular.

Solo el año 2009 la ATA anexa las características ecosonográficas de los nódulos para decidir que nódulo biopsiar. El sistema Thyroid Imaging and

Data System (TIRADS) pretende utilizar una categorización de riesgo de malignidad según las características ecográficas de los nódulos estableciendo los grupos susceptibles de ser estudiados por citología, tomando como ejemplo la clasificación BIRADS establecida y aceptada universalmente para las imágenes mamarias.

Se tomaron 10 patrones de imágenes, se clasificaron en TIRADS 1 para glándula tiroidea normal. TIRADS 2 para lesiones coloideas con 0% de riesgo de cáncer y con tres tipos de imágenes Tipo 1 lesión anecoica con imagen ecorrefringente en su interior, tipo 2 nódulo complejo con imagen puntiforme sugestivas de coloide y Tipo 3 de aspecto esponjiforme con imágenes puntiformes. TIRADS 3 probablemente benigno menos de 5% de malignidad se incluyen lesiones pseudonodulares en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto. TIRADS 4 A, nódulos sospechosos con 5 a 10% de malignidad y TIRADS 4 B con malignidad entre 10 a 80%. TIRADS 5 nódulos probablemente malignos en más de un 80% y TIRADS 6 nódulos con biopsia previa con diagnóstico de cáncer.

Como toda clasificación, tiene limitaciones; sin embargo, es práctica y útil.

Nuestro grupo en el Hospital Universitario de Caracas la esta usando desde mayo 2009 con resultados comparables al de los autores. Su uso ha sido ya recomendado por la Sociedad Francesa de Endocrinología. El tiempo será el encargado de señalar si será aceptada por la comunidad científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D Cooper et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19:1167-1214, 2009
2. F Pacini et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 154:787-803, 2006
3. Horvarth et al. An ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1748-1751, 2009

CITOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES

Yrma Linares

Patólogo-Citopatólogo. Instituto de Anatomía Patológica "Dr. José A. O'Daly". Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

El carcinoma de tiroides es el carcinoma endocrino más frecuente, de ahí que la importancia del estudio de los nódulos en la glándula tiroides radica en descartar carcinoma tiroideo. La Punción con Aguja Fina (PAF) juega un papel esencial, junto con la clínica y el estudio por ultrasonido en el estudio de dichos nódulos, debido a su alta sensibilidad y especificidad que puede alcanzar hasta un 98 y 100% respectivamente; la simplicidad del procedimiento

y la ausencia de complicaciones mayores es el método más eficaz y costo-efectivo para evaluar los nódulos tiroideos; así como para la evaluación de los ganglios linfáticos en el estadiaje y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Se prefiere el uso de la **PAF guiada por ultrasonido** ya que disminuye la tasa de citologías no diagnósticas y de falsos negativos, siendo aún mayor cuando se realiza la **evaluación citológica al momento por el citopatólogo**, mediante el uso de tinciones rápidas tipo Romanowsky, ya que permite asegurar la calidad y representatividad de la muestra, preparar mejores extendidos y determinar si son necesarias

muestras adicionales para estudios auxiliares complementarios en casos seleccionados (inmuno-histoquímica, citometría de flujo y biología molecular). Una multiplicidad de categorías, diagnósticos descriptivos y términos de patología quirúrgica se habían venido utilizando para el informe diagnóstico de la PAF de tiroides, lo cual contribuía a gran confusión a la hora de determinar el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos y su manejo por parte de los endocrinólogos y cirujanos; es así que con la finalidad de lograr una claridad en la comunicación entre los citopatólogos, endocrinólogos, radiólogos, cirujanos y otros profesionales de la salud surge un nuevo sistema de reporte para la PAF de tiroides, resultado de la reunión de consenso para la punción con aguja fina del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos: **El Sistema Bethesda para el reporte de la citopatología de tiroides**, cuya interpretación proporciona información relevante para el manejo del paciente; este sistema de nomenclatura de seis categorías diagnósticas para informes citológicos de PAF de tiroides, permite la investigación epidemiológica, de patología, biología molecular y correlación cito-histológica. La categoría **No diagnóstica o Insatisfactoria** de 1% a 4% de riesgo de malignidad, incluye muestras con celularidad limitada o con ausencia de células foliculares, fijación deficiente o muestras con excesiva hemorragia o pobre preservación; la categoría **Benigna** comprende el 70% de las PAF de tiroides, implica un riesgo de malignidad menor del 1%; la **Atipia o Lesión folicular de Significado Incierto** representa menos del 7% de las PAF con un riesgo de malignidad entre un 5% y un 10%, incluye casos donde los hallazgos citológicos no son convincentemente benignos, con grados de atipia citológica y arquitectural insuficientes para interpretarlos como neoplasia foliculares, de Hürthle o sospechosas para malignidad; **Sospechoso para Neoplasia Folicular** con un 5% a 15% de riesgo de malignidad, aquellos casos que muestran atipia arquitectural (predominio de microfolículos o grupos con

sobreposición), la distinción entre adenoma y carcinoma no puede ser establecida por la PAF y requiere de la escisión quirúrgica para diagnóstico definitivo, especificar si es de células de **Hürthle** ya que implica un riesgo mayor; categoría diagnóstica **Maligno** comprende 3% a 7% de la PAF de tiroides y se asocia con una tasa de falsos positivos menor del 1%; **Sospechoso para Malignidad** con un 60% a 75% de riesgo de malignidad, el 50% a 75% son variantes foliculares del Carcinoma Papilar. La decisión del tipo de procedimiento quirúrgico y manejo posterior con otras terapias están influenciadas además del estado clínico del paciente, por parámetros que son evaluados y deben estar consignados por el patólogo en el **informe histológico final de la pieza quirúrgica** como son el tamaño del tumor, extensión del cáncer, tipo y subtipo histológico (implica el reconocimiento de variedades agresivas del carcinoma papilar) y presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Los **estudios auxiliares** permiten reclasificar las PAF sospechosas e indeterminadas a una categoría benigna o maligna en un alto porcentaje, los potenciales marcadores moleculares asociados a carcinoma de tiroides detectados por PAF incluyen proteínas como la galectina-3, citoqueratina-19, HBME-1; translocaciones cromosómicas como el RET/PTC, PAX8/PPARG y las mutaciones genéticas del BRAF y RAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. Ali SZ, Cibas ES (eds) New York: Springer; 2010.
2. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. CytoJournal 2008, 5:6.
3. Thyroid Aspiration Cytology Current Status. Layfield L, Cibas ES, Gharib H, Mandel S. CA CANCER J CLIN 2009; 59:99-110.
4. The College of American Pathologists. Cancer Protocols and Checklists. 2010.

CUÁNDO, CÓMO Y CON QUIÉN COMBINAR LOS INHIBIDORES DE LA DPP4 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Humberto Valbuena Villalobos

Profesor de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela

La homeostasis de la glucosa depende de la interrelación de múltiples hormonas, de la Insulina y Amilina producidas por la célula B pancreática, del Glucagón producido por la célula alfa pancreática, de los péptidos gastrointestinales que incluyen el Glucagón-like-péptido-I (GLP-I) y del péptido Insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). Una anormal regulación de estas sustancias puede contribuir a la presentación clínica de la Diabetes tipo 2¹.

Las terapias basadas en mejorar el efecto del GLP-I afectan el control de la glucosa a través de varios mecanismos²:

- a. Aumentando la secreción de insulina dependiente de la concentración de glucosa
- b. Regulando la secreción pos-pandrial de Glucagon
- c. Enlenteciendo el vaciamiento gástrico
- d. Reduciendo la toma de comida

La Dipeptidyl Peptidasa IV (DPP-IV) es una enzima expresada en la mayoría de las células de los tejidos que desactiva una variedad de péptidos bioactivos entre los cuales están el GLP-I y el GIP³, de allí que la inhibición de esta enzima plantea una alternativa terapéutica potencial en el tratamiento de la Diabetes tipo 2.

Estos inhibidores de la DPP-IV pueden ser administrados oralmente solos o combinados con otros medicamentos y uno de los más utilizados es la Metformina, la cual ha demostrado un modesto aumento en la secreción del GLP-I resultando una atractiva combinación con los inhibidores de la DPP-IV.⁴

Existen varios inhibidores de la DPP-IV en el mercado, tales como el Sitagliptin, el Vidalglipitin, el Saxagliptin, etc.

El Vidalglipitin, es un inhibidor de la DPP-IV utilizado en varios países y aún no ha sido aprobado por la FDA para su uso en USA. Ha demostrado efectividad comparativa con los otros medicamentos tanto en monoterapias como en terapias combinadas con Metformina⁵, Glitazonas⁶, e Insulina.⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Egan, JM, Cloquet, AR, Elahi, D. The Insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1282.
2. Dungan, KM, Buse, JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes* 2005; 23:56.

3. Demuth, HU, McIntosh, CH, Pederson, RA. Type 2 Diabetes-Therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751:33.
4. Manucci, E, Ognibene, A, Cremasco, F, et al. Effect of Metformin on Glucagon-like peptide I (GLP-I) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24:489.
5. Garber, AJ, Schweizer, A, Baron, MA, et al. Vidalglipitin in combination with Pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:166.
6. Ritcher, B, Bandeira-Echtler, E, Bergerhoff, K, Lerch, CL. Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane database Syst Rev* 2008; : CD006739.
7. Drucker, DJ, Nauck, MA. The incretin system: glucagon-like peptide-I receptor agonist and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696.

PREGNANCY IN WOMEN WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Susan H. Hou

Professor of Medicine. Medical Director, Renal Transplant Program. Loyola University Medical School. Maywood, Illinois USA

The most important determinant of pregnancy complications in women with renal disease is preconception renal function rather than the specific renal disease. Women with diabetic nephropathy share common problems with women with other types of renal disease.

There are changes in renal function during pregnancy that occur to a greater or lesser extent in women with renal disease. Renal size increases by 1-.5 cm. There is a dilatation of the collecting system which predisposes to urinary tract infections. Glomerular filtration rate increases by 50%. There is systemic vasodilatation which results in a drop in blood pressure in the first and second trimesters. The drop frequently occurs even in women with preexisting hypertension.

What is the effect of renal disease on pregnancy and pregnancy on the renal disease? In women with serum creatinine levels of 1.4 mg/dl or less prior to conception, pregnancy does not usually result in an acceleration of the progression of disease. These women are at increased risk for worsening hypertension, preeclampsia, worsening proteinuria and preterm birth.

In women with serum creatinine levels above 1.4 mg/dl prior to conception, there is a 30-50% risk of acceleration of the renal disease if a woman becomes pregnant. In 11 women with type 1 diabetes with

pre pregnancy serum creatinine levels between 1.4 and 4 mg/dl, 7 experienced a worsening of renal function. Of these women who became pregnant and had a deterioration of renal function during pregnancy we estimated that they would need to start dialysis 5 years sooner than they otherwise would have.

Hypertension is a major problem in women with diabetic nephropathy. ACE inhibitors and ARBs are contraindicated in pregnancy. There is one report of increased cardiac anomalies in children with first trimester exposure to ACE inhibitors. When given in the second and third trimesters, ACE inhibitors can cause renal dysplasia and oligohydramnios leading to pulmonary hypoplasia. It is thought that ARBs would have the same effect. Most other antihypertensive medications can be used.

Women with end stage renal disease from diabetic nephropathy who are receiving dialysis have markedly reduced fertility. Their likelihood of conception is about 1 in 200 per year. Only about half of pregnancies result in surviving infants although with very intensive dialysis the outcome may be better. Eighty percent of infants of women on dialysis are born prematurely.

The outcome of pregnancy is better in transplant recipients, but with elevated serum creatinine before conception, there is a risk of worsening renal function. Immunosuppressive medications have to be adjusted prior to pregnancy. Several of the infections that are increased in transplant recipients are of particular concern in pregnancy.

REFERENCES

Armenti VT, Radoski JS, Moritz MJ, Gaughn WJ, Phillips L, McGrory CH, Coscia LA: Report from the National Transplantation Pregnancy registry: Outcomes of pregnancy after transplantation. In Cecka and Terasaki eds. *Clinical Transplants 2001*. PP 97-105

Hernández-Díaz S; Arbogast PG; Dudley JA; Dyer S; Gideon PS; Hall K; Ray WA: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med* 2006;354:2443-51.

Hou S, Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al: Effects of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-1074.

Jones DC, Hayslett JP: Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 226-232

Okundaye IB, Abrinko P, Hou S: A Registry for Pregnancy in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 31:766-773, 1998.

TRANSITIONAL MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Mark E. Molitch

Professor of Medicine. Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine. Northwestern University Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois USA

Traditionally, growth hormone (GH) replacement in GH deficient (GHD) children is stopped when adolescents approach final height. However, it is now well-accepted that adults with GHD have decreased muscle mass and strength, increased fat mass, decreased bone mass with an increased fracture rate, and a decreased quality of life. Whether the increased mortality associated with hypopituitarism is due to GHD remains unproven and is controversial.

In normal individuals, full bone, body composition and psychosocial maturation is not completed until the early twenties; the period between this point and the completion of puberty with achievement of final height has been referred to as "Transition." This time period often coincides with change from pediatric to adult care as well as going off to college with loss of parental supervision of care. Recognition of this delay in full bone and body composition maturation as well as the adult GHD syndrome has prompted an evaluation of the GH status and body composition, bone and quality of life status during the Transition of adolescents and young adults who have terminated their childhood GH treatment upon achieve final height.

The majority of children treated with GH have idiopathic, isolated GHD rather than organic causes. Retesting of adolescents and young adults in Transition show that the great majority of those with organic causes continue to display GHD on retesting, whereas the opposite is true for those who did not have organic causes of GHD. Other predictors of persistent GHD include low GH levels on provocative testing initially ($< 3 \mu\text{g/L}$) or IGF-1 SDS Levels < -2 . The most reliable provocative tests are insulin-induced hypoglycemia and the arginine-GHRH test, which generally provide excellent discrimination between normal and GHD. The reasons for the finding of GHD in young children who are not growing normally and have subnormal GH responses to testing but then have normal responses on retesting as young adults are not clear. In some cases, these differences simply represent

the imprecision of these tests in diagnosing GHD. However, it is also possible that it requires a greater amount of GH to grow than to maintain normal body composition in adulthood. Therefore it is possible that a child with partial GHD who responds to GH treatment may then have sufficient GH during adulthood and show a normal response on testing. Whether adult GH cutoffs or higher cutoffs established in some studies of younger adults with stimulation tests should be used in Transition is still controversial. Those individuals with known mutations causing GHD and hypopituitarism or anatomic lesions causing hypopituitarism may only require demonstration of a low IGF-1 level one month off therapy rather than repeat provocative GH testing.

Young adults who have not taken GH for two years show an increase in fat mass, a decrease in muscle mass, and a decrease in bone mineral content compared to controls, with those with persistent GHD generally having worse changes than those with sufficient GH responses on retesting. Most but not all studies have shown that treatment of those with persistent GHD during Transition will abrogate most of these changes in bone mineral content, muscle mass and fat mass. Adult doses during the Transition seem to provide as good a benefit as pediatric doses, which are at least twice as great. The weight of evidence is in favor of continuing GH treatment in those in whom GHD has been confirmed with retesting. How long GH therapy should then continue in adults has not been defined, but many consider this to be a life-long treatment.

Fortunately, adverse consequences of continued GH treatment of GHD adults are negligible, aside from costs. A theoretical concern that GH treatment should cause a regrowth or recurrence of prior benign or malignant brain, pituitary or other tumors has not been borne out by multiple registries of GH use. Mild worsening of glucose tolerance may occur. GH therapy is monitored by maintaining IGF-1 levels in the mid-part of the normal range, by avoidance of adverse effects (edema, arthralgias) and by achievement of clinical benefit (bone mineral density, quality of life, lipid measurements, glucose tolerance status).

The concept that childhood GHD is a life-long condition that requires life-long GH treatment is a new one that is only now being adopted by pediatric endocrinologists and general pediatricians. An extremely important feature of this concept is that the pediatrician must have the patient and family understand and embrace this concept so that they will not be told that GH treatment can stop once final height has been achieved. Families should be told that there will need to be retesting once final height has been achieved so that those who have persistent GHD can continue on GH therapy to enable optimal health.

REFERENCES

Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4857-4862.

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated

adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-170.

Clayton PE, Gleeson H, Monson J et al. Growth hormone replacement throughout life: insights into age-related responses to treatment. *Growth Hormone & IGF Res* 2007;17:369-382.

Mauras N, Pescovitz OH, Allada V et al on behalf of the Transition Study Group. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3946-3955.

Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1195-1200.

Savage MO, Drake WM, Carroll PV et al. Transitional care of GH deficiency: when to stop GH therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;151:S61-S65.

USOS Y ABUSOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL ADULTO

José L. Cevallos

Profesor de Endocrinología. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

El tratamiento con HC sintética (rhGH) cuando se ha comprobado su deficiencia, o en casos particulares como el Síndrome de Turner en pacientes pediátricos, está plenamente indicado, así como también en la llamada "Etapa Intermedia" entre la adolescencia y la adultez, de persistir tal deficiencia.

Lo que si no se había considerado hasta recientemente, era continuar el tratamiento con HC en esos mismos pacientes ya adultos, debido a que el enfoque inicial del mismo se limitaba a lograr el máximo crecimiento posible, desconociéndose las consecuencias negativas, que conlleva su persistente deficiencia, en términos metabólicos en general y de calidad y de expectativa de vida.

Circunstancias estas que no se habían dilucidado con anterioridad, por no disponer de HC en cantidades suficientes para su administración prolongada, así como tampoco de las mediciones confiables de IGF1, IGHBP3, y de múltiples otras variables proteicas, lipídicas, glucídicas y nucleicas relacionadas; a lo cual se aunaba el no disponer de pruebas de estimulación mejor toleradas que la del patrón oro de la prueba, cual es la hipogluceemia insulínica, a fin de poder comprobar su deficiencia.

Varias nuevas y promisorias indicaciones terapéuticas de la HC se están abriendo en la actualidad, las cuales van desde su empleo en enfermedades caquetizantes como el SIDA, hasta su uso en adultos mayores de comprobarse una deficiencia de dicha hormona, adquirida de novo.

Pero se ha llegado a traspasar la barrera de lo ético y racional, al indicar empíricamente e indiscriminadamente la HC con fines de "antienvejecimiento" y como anabolizante, con miras a mejorar la apariencia física en unos casos y la actuación deportiva en otros.

En consecuencia, se analizarán los efectos beneficiosos de esta terapéutica en el adulto, destacándose no obstante, la similitud clínica existente entre la carencia parcial de la misma y el envejecimiento per se; pero igualmente se considerarán los posibles perjuicios derivados de su uso prolongado e indiscriminado, no sin dejar de un lado la cuestionable relación costo-beneficio de su empleo, con las inmanentes incidencias administrativas relacionadas con la salud pública que ello podría acarrear.

Se harán unas consideraciones finales sobre lo que subyace colectivamente tras el deseo de encontrar en un medicamento, en una hormona milagrosa, la "Fuente de la eterna juventud", representada en esta oportunidad por la HC, sin necesidad de cambiar los estilos de vida perjudiciales a que en mayor o menor grado estamos acostumbrados.

ADVANCES IN THE TREATMENT OF ACROMEGALY

Mark E. Molitch

Professor of Medicine. Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine. Northwestern University Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois USA

The primary goals of treatment of acromegaly are (a) normalization/control of IGF-1 and GH levels, with resultant decrease in morbidity and mortality, and (b) reduction/control of tumor size. Treatment modalities include surgery, irradiation (conventional and focused stereotactic) and medical. The last includes dopamine agonists, somatostatin analogs and GH receptor antagonists singly or in combination.

Microadenomas and small, intrasellar macroadenomas are best treated by transsphenoidal surgery, which provides cure rates of 80–90% when done by experienced, pituitary neurosurgeons. Controversy exists regarding the initial management of large and/or invasive macroadenomas that obviously cannot be cured by surgery, such as those which invade the cavernous sinus. Primary medical therapy with a somatostatin analog alone or in combination with cabergoline is reasonable for such patients as long as there is no obvious need for rapid relief of mass effects such as visual field defects due to chiasmal compression. On average, there is about a 50% reduction of tumor size with somatostatin analogs, although the amount of actual tumor size reduction in the individual patient is highly variable and therefore cannot be relied upon when visual field defects are present. Some patients who do not normalize GH/IGF-1 levels with medical therapy alone may then do so after subsequent surgical debulking. Contrariwise, there is wide experience with initial surgical debulking followed by medical therapy with or without concomitant irradiation. Following surgery, the amount of residual tumor is often small and located in the cavernous sinus, so that focused stereotactic radiotherapy may be very helpful.

Patients with only mild elevations of GH/IGF-1 either initially or postoperatively will respond to cabergoline alone in about 20–30% of patients. Most studies show that co-secretion of prolactin is not a requirement for responsiveness to cabergoline. Most patients who require medical therapy, however, will need a somatostatin analog for hormonal and tumor size control. Control of GH (to < 1 µg/l) and normalization of IGF-1 can be achieved with both octreotide-LAR and lanreotide autogel in about 50% of patients. An advantage of lanreotide is that it can be self-injected or injected by a partner whereas octreotide-LAR usually has to be given by an experienced nurse. Somatostatin analogs have been given preoperatively to determine if this would help surgical outcomes, but the results of several such studies are mixed.

Over half of the patients who do not achieve hormonal control with a somatostatin agonist alone can do so if cabergoline is added and again, this is not dependent upon prolactin co-secretion by the tumor. In those controlled by somatostatin analogs,

over several years the dose may be reduced and even discontinued successfully in about 20% of patients. When the combination of somatostatin analogs and cabergoline is not successful in hormonal control, patients may be switched to pegvisomant or have this drug added to their treatment regimen. Pegvisomant given alone or given weekly along with a somatostatin analog can normalize IGF-1 levels in over 90% of patients. Pegvisomant has no direct effect on the tumor and likely does not cause an increase in tumor size. Newer somatostatin analogs with specificity against somatostatin receptors other than SST2 and SST5 as well as chimeric drugs active against the somatostatin and dopamine receptors are currently being evaluated.

Although surgery may be curative in small tumors, multimodality therapy is usually necessary for larger tumors. An option for clearly nonresectable tumors is primary medical therapy. Combination medical therapy often is helpful when single drug therapy is not successful either before or after surgery. In a small proportion of patients, somatostatin analogs may eventually be able to be tapered off with maintenance of normal hormone levels. Irradiation can always be done at any point if surgery is not curative and may be necessary for when control cannot be achieved with surgery plus medical therapy. Hypopituitarism following any type of radiotherapy is expected and must be looked for periodically and treated as necessary.

REFERENCES

- Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, et al. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(Suppl 1):S3-S10.
- Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S et al. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol.* 2004;61:209-15.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:89-95.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-1517.
- Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2957-2968.
- Neggess SJ, de Herder WW, Janssen JA, et al. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4598-4601
- Ronchi CL, Rizzo E, Lania AG, et al. Preliminary data on biochemical remission of acromegaly after somatostatin analogs withdrawal. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:19-25.

TISM. PERSPECTIVES ON THE ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Robert L Rosenfield

MD, Professor of Pediatrics and Medicine, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL 60637, USA

A Clinical Practice Guideline for the evaluation and treatment of women with hirsutism was recently published by The Endocrine Society. The target audience for these guidelines was practicing general endocrinologists. Accordingly, the guidelines were written with an eye to the diagnostic and therapeutic tools that are generally available to the majority of practitioners.

Hirsutism, excess sexual hair growth, is more than a cosmetic problem: it is a sign of risk for a hyperandrogenic state. Hyperandrogenism, in turn, has potential serious implications that include infertility, malignancy, and diabetes mellitus and dyslipidemia with their cardiovascular disease risk. Testosterone is the major circulating hormone that determines androgenization. The plasma free testosterone concentration is about 50% more sensitive for the detection of hyperandrogenemia than the total testosterone concentration. Because reliable testosterone assays are not available to many physicians, the task force suggested a work-up only in hirsute patients at high-risk for hyperandrogenemia. A diagnostic algorithm was suggested in which risk factor assessment includes not only the degree of hirsutism, but the evaluation of symptoms and signs for risk of serious underlying causes. However, if a reliable method for measuring plasma free or bioavailable testosterone is available to the practitioner, cost is not an issue, and it would facilitate patient management, it would be a more reasonable choice for initial testing.

The evidence for the relative efficacy of treatments of hirsutism from controlled trials was evaluated by metaanalyses and found to be generally not of high quality. Only a small, though significant, benefit was found in controlled studies of OCP-antiandrogen combination therapy vs monotherapy with a non-antiandrogenic OCP. This contrasts with convincing evidence from observational studies of about a one-third reduction in fully virile sexual hair growth with combination antiandrogen-OCP therapy. The task force concluded by suggesting adding an antiandrogen if patient-important hirsutism remains despite ≥ 6 months of OCP monotherapy. There is little evidence for a substantial benefit of insulin-lowering drugs on hirsutism *per se*. Therefore, while insulin-lowering therapies may improve ovulatory efficiency and are important for treatment of the metabolic disturbances that often are associated with androgen excess, they cannot be used as monotherapy with the expectation that they will significantly help hirsutism.

REFERENCES:

1. Rosenfield RL: Clinical Practice: Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578-88.
2. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA: Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105-1120.
3. Rosenfield RL: Perspectives on The Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the evaluation and treatment of women with hirsutism. *Endokrynol Pol* 2008; 59:254-255.

ANDROPAUSIA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA

Roald Gómez-Pérez

Profesor de Endocrinología. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela

La terapia con testosterona ha sido usada por más de 70 años en el tratamiento del hipogonadismo masculino. Es inequívocamente aceptado en la práctica clínica, que cualquier hombre con niveles bajos de testosterona, para su edad, requiere terapia de andrógenos. Además de las formas clásicas de hipogonadismo, en la última década, se ha demostrado que, con el aumento de la edad, muchos hombres sufren una disminución de la producción de testosterona. Cerca de 15 a 25% de los hombres mayores de 50 años experimentan niveles de testosterona sérica por debajo del umbral que se considera normal para los hombres entre 20 y 40 años de edad.

Cualquier hombre adulto que presente una producción baja de testosterona y signos clínicos de hipogonadismo en comparación con los hombres sanos de similar edad requiere terapia con andrógenos.

La causa de la edad asociada a hipogonadismo no se ha establecido claramente. Sin embargo, parece que la producción de testosterona reducida es un efecto combinado de las perturbaciones sutiles en los tres niveles de la regulación de la función testicular. El hipotálamo secreta menos GnRh, llevando a una reducción de la producción de LH. Por otra parte, las células de Leydig responden menos a la estimulación de LH debido a una alteración en la transducción de la señal intracelular. La disminución en la producción de Testosterona (T) con la edad se acompaña con una reducción de la formación de sus metabolitos activos. Hay una regulación parcial de la 5 α -reductasa, lo que disminuye la conversión de T a dihidrotestosterona (DHT). Los estudios también demuestran un aumento en la conversión de T a estradiol (E_2), esto condiciona una mayor proporción de E_2/T en hombres en envejecimiento sumado a un aumento de la SHBG. Así, la proporción de E_2/T biodisponible es significativamente superior que el total de E_2/T . Estos cambios pueden contribuir a la

mayor incidencia de ginecomastia en este grupo etario.

En relación al valor diagnóstico de niveles de T podemos considerar, si la Testosterona total (Tt) es de 400 ng/dL se descarta el hipogonadismo. Un nivel de Tt de 200 ng/dL indica hipogonadismo verdadero. Si el nivel total de Tt se encuentra entre 200 y 400 ng/dL, se recomienda medir la T libre o la biodisponible (TB). Si la TB es baja, a continuación, deben obtenerse los niveles de LH y prolactina. Una resonancia magnética nuclear de silla turca debería ser ordenada si la TB es menor de 20 ng/mL y LH no esta elevada o la prolactina esta elevada.

En contraste con los hombres con hipogonadismo clásica, los pacientes con hipogonadismo parcial asociado a la edad deben ser tratados sólo cuando los niveles séricos de testosterona están bajos, los síntomas clínicos están presentes y estos mejores con la administración de la terapia hormonal. Entre los síntomas que frecuentemente observamos están la pérdida de la libido, la fatiga, la osteoporosis, la atrofia muscular, los cambios del estado de ánimo y la sudoración profusa. La disfunción eréctil, si bien está presente, está asociada a otras alteraciones como la HTA, el hábito tabáquico, la aterosclerosis, por lo que rara vez mejora con la administración aislada de testosterona. Después de exclusión de contraindicaciones, tales como el carcinoma de próstata o la hipertrofia prostática benigna sintomática, puede ser iniciada la terapia sustitutiva con testosterona. Si pasado 3 a 6 meses, los signos y síntomas causantes del inicio de la terapia no mejoran, los andrógenos deben ser suspendidos.

Los preparados para la sustitución de testosterona son: el enantato de testosterona de administración intramuscular, el undecanoato de testosterona oral e inyectado y la testosterona transdérmica, ya sea como parche o como un gel. Hasta la fecha, no ha

habido un estudio clínico epidemiológico aleatorio que haya demostrado que un preparado tenga ventajas sobre los otros, en términos de sustitución más eficiente, mejores resultados en los puntos clínicos (por ejemplo, corrección de la anemia, reducción de las tasas de fractura, mejor desempeño sexual) o incluso a largo plazo de la morbilidad y la mortalidad. Por lo tanto, la elección de la preparación de andrógenos para utilizar depende de aspectos prácticos, tales como la viabilidad de la aplicación, la farmacocinética, el comportamiento y la preferencia del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delian P, Delev, Ivanka I, Kostadinova, Iliia D. Kostadinov, Dafinka K, Ubenova. Physiological and clinical characteristics of andropause. *Folia Medica LI* (1) 2009. 15-22.
2. Travison T, Shackelton R, Araujo A, Hall S, Williams R. The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression and spontaneous remission. *J Am Geriatr soc.* 2008. 56: 831-839.
3. Leung-Wing C, Sidney T, Annie K, Tai-Pong L. A short version of the ADAM questionnaire for androgen deficiency in Chinese men. *J Gerontology: medical sciences* 2008. 63: 426-231.
4. Darby E and Bradley D. Male hypogonadism. An update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol* 2005. 4: 293-309.
5. Raynor M, Carson C, Pearson M, Nix J. Androgen deficiency in the aging male: a guide to diagnosis and testosterone replacement therapy. *CJU* 2007. 14: 63-68.
6. Kaufman J. and Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews.* 2005. 26: 833-876.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

Robert L Rosenfield

MD, Professor of Pediatrics and Medicine, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL 60637, USA

The essence of PCOS is functional ovarian hyperandrogenism. The widely accepted diagnostic criteria are otherwise unexplained hyperandrogenism and oligo-anovulation (NIH criteria), with a polycystic ovary (PCO) being an alternative manifestation of ovarian dysfunction (a Rotterdam criterion endorsed by The Androgen Excess-PCOS Society). PCOS is typically characterized by 17-hydroxyprogesterone (17OHP) hyperresponsiveness to GnRH agonist/hCG stimulation and/or subnormal suppression of plasma free testosterone upon suppression of adrenal function by dexamethasone. The disorder usually arises from intrinsic dysregulation of ovarian function, which

includes flaws in FSH actions on granulosa cells. PCOS appears to arise as a complex trait with contributions from both heritable and non-heritable factors. There is a close relationship of PCOS to paternal metabolic syndrome. The insulin-responsive transcription factor KLF15 is a co-activator of both testosterone and fat formation, so it appears likely that transcription factor dysregulation underlies the association of ovarian hyperandrogenism with obesity-related features of the syndrome.

The initial work-up suggested by ACOG/Rotterdam involves ultrasonic imaging of the ovary and endocrine studies to rule out disorders that commonly mimic PCOS. However, this work-up will miss very uncommon adrenal disorders, so further work-up that includes urinary corticoids, dexamethasone-suppression testing, and ACTH testing may be indicated in selected cases.

Management of PCOS is symptomatic. Oral contraceptive pills are the usual first-line therapy

for the cutaneous and menstrual abnormalities of the syndrome, and metformin is a useful adjunct to behavior modification approaches for the metabolic abnormalities that accompany the syndrome. The diagnosis of PCOS in an adolescent should lead to consideration of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in parents and PCOS in sisters.

REFERENCES

1. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Definition and pathogenesis/ Clinical features and diagnosis/ Treatment. In: Rose B (ed). UpToDate. Wellesley MA: UpToDate, 2007- (www.utdol.com).
2. Rosenfield RL 2008 What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatologic Therapy* 21: 354-61.
3. Barnes RB, Ehrmann DA, Rosenfield RL. Hyperandrogenism, hirsutism, and the

polycystic ovary syndrome. In: DeGroot LJ, Jameson JL, et al (eds). *Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia, 5th ed, 2010; in press.

4. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL 2009 Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1587-94.
5. Du X, Rosenfield RL, Qin K 2009 KLF15 is a transcriptional regulator of the human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 94: 2594-2601.
6. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.

BIOÉTICA EN ENDOCRINOLOGÍA

Claudio L. Urosa

Profesor de Endocrinología. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

La Endocrinología constituye un amplio y apasionante campo de la medicina tanto en la práctica clínica como en la investigación, en la cual estudiamos los procesos íntimos de producción y acción hormonal. Como en otros ámbitos de la Ciencia, los profesionales enfrentamos situaciones en las cuales se plantea duda en cuanto cual es la acción correcta que debemos elegir. El avance de la Ciencia nos ha traído nuevos retos que no se plantearon en el pasado: la genética, la manipulación celular, etc. Nos preguntamos: ¿Toda aquella técnica y científicamente factible es éticamente aceptable? ¿La ciencia y la tecnología dan respuesta a las interrogantes que se hace el hombre? ¿La ética es un conjunto de reglas y normas que se oponen al avance científico y al beneficio de los pacientes? A lo largo de la historia los médicos han sido los profesionales más preocupados por la corrección moral de su actuación: Hipócrates, Esculapio, Maimónides. En nuestra era Van Reselaer Potter en 1970 introduce el término "bioética" y, aunque ha sufrido varios cambios, la *Encyclopedia of Bioethics* la define como: "El estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y de la salud, examinado a la luz de los valores y principios morales." Los endocrinólogos también enfrentamos diversos retos en este campo, entre los cuales están: 1. La relación médico-paciente. 2. La transmisión de la vida humana: anticoncepción, técnicas de fecundación artificial. 3. La investigación clínica. 4. La investigación con y el uso de células madres. 5. La atención del paciente terminal. 6. La relación con la industria biomédica. 7. La sexualidad humana. 8. etc. Aunque hay diferentes aproximaciones a la bioética (principista, personalista, seculares, etc.) realmente hay una sola que se fundamenta en el conocimiento de la Verdad de la

Persona Humana y lo que ella implica en su carácter único, individual, insustituible y trascendente, que la coloca en el centro de la sociedad y del actuar médico; de aquí se deriva que no es un medio ni un objeto. Boecio define a la persona como "sustancia individual de naturaleza racional." De aquí se derivan consecuencias fundamentales en bioética: la sacralidad de la vida humana, la trascendencia y la dignidad de la persona humana, el respeto merecido. El respeto al paciente se fundamenta en su dignidad: "Cualidad de toda persona de ser merecedor de respeto por el hecho de serlo." La dignidad del paciente: "Dignidad intrínseca, peculiar del paciente, derivada de su estado de debilidad y dependencia." Un punto central de la ética en endocrinología está en la relación médico-paciente que es el centro de la actuación ética del médico, relación fundamentada en la confianza y el respeto mutuo, es única y por ello términos como "usuario" o "proveedores de salud" no son adecuados. Detrás del fracaso terapéutico, tan frecuente con pacientes diabéticos, obesos, dislipidémicos, entre otras cosas está una relación M-P inadecuada, con una aproximación al "caso", a la hemoglobina A1C, el HDL, la terapia insulínica y no a la PERSONA enferma, con su cultura, hábitos, virtudes, defectos. Una información adecuada, veraz al paciente sobre su condición y las alternativas terapéuticas es fundamental, respetando la libertad del paciente (principio de autonomía) de tomar una decisión apropiada. El consentimiento informado, verbal o escrito, deriva de lo anterior. El endocrinólogo y su especialidad tocan aspectos medulares para el ser humano con profundas implicaciones bioéticas:

La bioética, la endocrinología y la transmisión de la vida humana: Mencionaremos aquí brevemente dos puntos: la anticoncepción y las técnicas de reproducción asistida. Los anticonceptivos orales en uso desde hace cincuenta años tienen entre sus mecanismos de acción: 1. Inhibición de la liberación LH y FSH por el hipotálamo. 2. Alteración de la

motilidad tubárica. 3. Alteración del desarrollo del endometrio. 4. Alteración del moco cervical. De tal manera que pueden actuar inhibiendo la ovulación o en ocasiones impidiendo el curso del embarazo. Una situación distinta es la de "la píldora del día siguiente" con una gran concentración de Levonogestrel que tomada inmediatamente después del acto sexual retrasa la ovulación, pero que al tomarla después de 72 horas modifica las paredes del útero impidiendo la implantación actuando como abortivo con la consecuente implicación ética de suprimir la vida humana de un embrión. En una visión antropológica y no solamente biológica de la sexualidad humana, el acto sexual tiene un carácter unitivo al igual que procreativo que deben ir juntos y no separarse, de lo contrario se contradice su propia naturaleza.

Reproducción asistida vs. reproducción natural: Las técnicas de reproducción asistida (TRA) buscan sustituir el proceso natural de fecundación a través de una relación sexual entre un hombre y una mujer cuando dicho proceso ha fracasado. Las TRA buscan la unión de dos gametos bajo ciertas circunstancias para transferirlo luego al útero. Existen técnicas intracorpóreas y extracorpóreas, en éstas últimas la fecundación se sucede en el exterior del tracto reproductivo femenino (in vitro) permitiendo la manipulación del embrión desde sus primeros momentos. ¿Qué riesgos y qué objeciones éticas tienen estas técnicas? 1. Pérdida de embriones. 2. Malformaciones genéticas. 3. Embarazos múltiples. 4. Síndrome de hiperestimulación ovárica. 5. Embriones congelados: con riesgo de daño y el dilema ¿qué hacer con ellos? Entre las objeciones éticas a estas técnicas están: La separación absoluta del carácter unitivo y procreativo del acto sexual. La fecundación "in vitro" deja al embrión desprotegido, expuesto a cualquier manipulación, se "domina" el procrear. Se lesiona el derecho a ser concebido en forma natural en y del matrimonio. La desnaturalización de la maternidad: genética, uterina y social. La paternidad anónima (no conoce el hijo sus padres biológicos). El riesgo de la "trivialización" del embrión humano.

La investigación Clínica: Un factor determinante en el prestigio de la medicina moderna es el conocimiento científico que hace que nuestra práctica se base más en la "evidencia" obtenida a través de ensayos clínicos controlados, terapéuticos o no; es condición indispensable el libre consentimiento de la persona sujeto de investigación. (Código de Nuremberg 1947, Declaraciones de Helsinki (1964) y Tokio 1975). Requisitos para efectuar un EC: 1. Experimentación básica previa. 2. Consentimiento informado. 3. Libertad del sujeto para retirarse. 4. Adecuado índice entre beneficios y riesgos. 5. Solvencia del investigador. 6. Prevalencia del interés individual frente al colectivo. 7. Existencia de un protocolo experimental. 8. No privar al paciente de un tratamiento adecuado. 9. Fidelidad en la publicación. Al considerar los aspectos

deontológicos de los EC debemos mencionar: 1. Ética Científica: resultados veraces, fiables y reproducibles. a) los riesgos para el sujeto. b) la ética de la aleatorización. 2. La Ética Médica. La ciencia no puede prevalecer sobre la persona y ésta debe de estar en el centro del proceso de investigación.

Bioética de la investigación y uso de células madres en terapia regenerativa: La investigación con células madre (estaminales) en los últimos años promete alternativas terapéuticas para enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1, enfermedades cardíacas, etc. Estas células totipotenciales o pluripotenciales pueden obtenerse de embriones o de personas adultas. Parte del debate se ha centrado en el uso de embriones humanos fruto de técnicas de fertilización artificial que no van a ser implantados sino que se mantienen congelados. Algunos miembros de la comunidad científica y de otras organizaciones insisten en que estas células serían mejores que aquellas llamadas de adulto, sin embargo los resultados con líneas celulares obtenidas de adulto cada vez dan resultados más promisorios. Estas células madres se mantienen en determinados nichos como: el cerebro, la médula ósea y también en los islotes pancreáticos que al ser colocados bajo determinados estímulos se pueden transformar en una determinada línea celular. Es un imperativo ético de la comunidad científica divulgar la verdad de los excelentes resultados, cosa que no siempre es así. ¿Qué objeciones éticas tiene el uso de células embrionarias en este contexto? - la destrucción o manipulación de embriones humanos. - la obtención de embriones con fines de investigación y/o comerciales. - la comercialización de gametos. No puede ser éticamente aceptable la destrucción de embriones humanos vivos ni la obtención de gametos por cualquier método aunque los fines sean muy "loables".

Conclusión: En la actuación clínica, de investigación o comunitaria, el médico a través de la bioética puede tener los elementos necesarios para actuar correctamente tomando en cuenta a la persona y a su dignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Potter V. R. Bioethics: Bridge to the future. Prentice Hall, Englewood Cliffs(NJ) 1971
2. Polaino Lorente: Manual de Bioética General: 4a edición, Madrid, Editorial Rialp 2000
3. López Moratalla N.: Ética de la investigación en terapia regenerativa. Cuadernos de Bioética, 2008,66: 195 -210
4. Urosa Claudio, Aspectos éticos en Medicina Clínica en "Grandes Problemas en Medicina del Adulto". Mario Durand Editor. 2005 Fondo Editorial de la Facultad de Medicina.
5. Code of Ethics of the Endocrine Society, 2001 by The Endocrine Society
6. Pellegrino E. D. Toward a Reconstruction of Medical Morality. Am J. of Bioethics 6(2)65.-71,2006.

7. Tomas y Garrido Gloria Cuestiones actuales de bioética. 2000, EUNSA España.
8. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para la investigación en seres humanos. www.wmw.net

9. Instrucción "Dignitas Personae": Sobre algunas cuestiones de bioética
10. Spagnolo Antonio G The Origin of Bioethics : A Brief Historical Overview, ITERS Interdisciplinary Encyclopedia of Religion and Science. Edited by G. Tanzella. <http://www.inters.org>.

PUBARQUIA PRECOZ: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Minerva Licha

Hospital "Dr. Pérez Carreño". Unidad de Endocrinología. Caracas-Venezuela

La pubarquia precoz (PP) es la aparición aislada de vello pubiano antes de la edad de 8 a en las niñas y 9 a en los niños^{1,2}. La AP es la maduración adelantada y aislada de la zona reticular de la corteza adrenal y es la causa mas frecuente de PP^{1,2,3}. En la adrenarquia histológicamente se produce un aumento del grosor de la zona reticular de la corteza adrenal y funcionalmente un cambio en el patrón de respuesta al estímulo de la ACTH, por lo que aumentan los esteroides $\Delta 5$ (17 OH Pregnenolona y DHEA), comparados con los $\Delta 4$ esteroides (17OHP y $\Delta 4$ androstenediona) en presencia de una respuesta normal del cortisol.

La aparición de la PP esta condicionada por: 1. los andrógenos circulantes propios de la adrenarquia (DHEA y $\Delta 4$ androstenediona), que siendo andrógenos débiles, puedan convertirse en andrógenos mas potentes a nivel periférico (especialmente en niñas obesas) y 2. la sensibilidad periférica individual a los niveles de andrógenos circulantes, la cual es determinada por la actividad transactivacional de los receptores de andrógenos. Hay casos de PP con andrógenos séricos normales, denominadas PP idiopática^{1,6,7}.

Bioquímicamente, la AP es similar a la adrenarquia fisiológica y se caracteriza por niveles de DHEA-Sulfatada > 40-50 mcg/dl y no supera niveles de 130 mcg/dl, dichos rangos son similares a los de las niñas en pubertad temprana (Tanner II y III de vello pubiano)^{1,4,5}.

Clínicamente puede constatarse: vello axilar o pubiano (signo preponderante de adrenarquia) de lenta progresión, aumento discreto de la actividad sebácea, especialmente en la cara y olor apocrino. Cursa con una discreta aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, y esta última es proporcional al crecimiento. No compromete la talla final y no altera ni el TIMING ni el TEMPO de la pubertad. Esta es la forma de presentación de la variante normal, llamada AP simple, aislada o típica^{1,6}.

Cuando la PP cursa con una evolución rápida, avance significativo de la maduración ósea (EO/ET > 1) o se acompaña de otros signos de virilización, se la cataloga como una AP atípica y su causa puede ser: una AP también atípica (7-8%), un desorden de la esteroidogénesis (7-10%), una patología tumoral adrenal o gonadal o una pubertad precoz atípica^{3,6}.

La AP atípica, se describe como una adrenarquia exagerada o pronunciada, y representa una forma extrema de AP. Este término se originó de la hipótesis del Hiperandrogenismo Adrenal Funcional (HAF) de la mujer adulta con PCOS. No está claro, si es ocasionada simplemente por un avance en la maduración de la capa reticular de la corteza adrenal o si representa la primera manifestación de un hiperandrogenismo adrenal persistente originado en una disregulación esteroidogénica^{4,8}. Bioquímicamente los andrógenos se ubican en los rangos de los estadios puberales medios a tardíos (Tanner IV o V)⁴ e inclusive por encima de las púberes⁸: DHEA-Sulfatada > 130-185 mcg/dl, $\Delta 4$ androstenediona > 75-90 ng/dl y 17OH Pregnenolona 60' post ACTH > 750 ng/dl. La Testosterona total no sobrepasa el límite inferior del rango de la mujer adulta (20 ng/dl)^{4,8}. Los Andrógenos post estimulación ACTH y los radios $\Delta 5/\Delta 4$: 17OH Pregnenolona/17OHP y DHEA/ $\Delta 4$ androstenediona se reportan elevados sin llegar a calificar para bloqueo enzimático 3 β HSDII, es decir >3DS y <10DS de la media para edad y sexo^{9,10,11,12}.

El Test de ACTH esta indicado cuando la PP cursa con: EO/ET > 1, 17OHP basal en prepúberes > 1 ng/ml y en púberes > 2 ng/ml, con signos de virilización^{17,18}.

La respuesta post 60' al ACTH permitirá diagnosticar:

1. **PP por AP simple, típica o aislada:** los andrógenos basales y estimulados no superan las 2 DS del promedio de los controles normales ajustadas para sexo, edad y estadio puberal^{4,5,6,19,20}. Respuesta similar a la de las niñas en estadio Tanner II a III de vello pubiano.
2. PP por AP exagerada (ya descrita).
3. PP por HSC NC (hiperplasia adrenal congénita no clásica) **déficit 21 hidroxilasa**. CYP21A2 (95%), marcador 17OHP: > 15 ng/ml diagnóstico de certeza, entre 12-15 ng/ml amerita confirmación genética y < 12 ng/ml se descarta el diagnóstico¹⁹.

Las niñas con AP exagerada pueden presentar respuestas de 17OHP similares a la de adultos heterocigotos obligados para déficit 21 hidroxilasa, sugiriendo defectos leves de la esteroidogénesis. En ellas, la 17OHP puede oscilar entre 4.5 y 13 ng/ml^{16,19,21} a los 60' post ACTH.

Déficit 3 β HSD II (3-5%): marcadores esteroides $\Delta 5$; 17 OH Pregnenolona y DHEA que superan las 10 DS y los radios $\Delta 5/\Delta 4$: 17OH Pregnenolona/17OHP y DHEA/ $\Delta 4$ androstenediona son > 15^{12,14,20}.

Déficit 11 hidroxilasa CYP11B1: marcadores: 11 desoxicortisol > 15 ng/ml; ARP (actividad de renina

plasmática) normal o disminuida y 17 OHP algo elevada. El radio $\Delta 4$ androstenediona/17OHP es > 1-2; si es < 0.5 sugiere déficit 21hidroxilasa²⁰.

La PP generalmente se presenta como una condición benigna que no amerita intervención terapéutica y lo aconsejable es su seguimiento en el tiempo y proporcionar tranquilidad al paciente y a sus padres. En la adrenarquia atípica hay que individualizar según la causa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia , Cuartero B. Pubarquia. Adrenarquia. Hirsutismo. Rev. Pediatr Aten Primaria 2009; 11 (suplemento 16): 5143-5154
2. Avchus R. J. Adrenarcho, Physiology, Biochemistry and Human disease. Clin Endocrinol 2004; 60(3): 286-296

3. Utriainen P., Voutilainen R., Jaaskelainen J. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function of premature adrenarcho. Europ J Endocrinol 2009; 160: 657-665
4. Rosenfield R., Cooke D.W., Radovick S. Puberty and its disorders in the female. Chapter 14. Pediatric Endocrinology/Edited by M. A. Sterling. 3er edition. 2008. 912 pag.
5. Rosenfield R. L. Normal an almost normal precocious variations in pubertal development premature adrenarcho and premature thelarche revisited. Horm Res. 1994; 41 (suppl 2): 7-13
6. Siegel S.F., Finegold D. M., Urban M.D., Mc Vie R., Lee P.A. Premature Pubarche: Etiological heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 84: 239-247

DIABETES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Xiomara Giménez de Salazar

Prof. Agregada. Fac. de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

Con la creciente incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la cual se proyecta para el año 2025 con un 72% de aumento, se hace necesario la aplicación de diversas medidas multidisciplinarias para la prevención de la misma. La DM tiene un impacto significativo sobre distintos tejidos corporales incluyendo la cavidad bucal, donde se presentan manifestaciones de diabetes claramente definidas como cambios salivales y dentales, alteraciones en la mucosa bucal y alteraciones periodontales.

La xerostomía presente en pacientes con DM provoca la disminución del efecto salival del barrido microbiano, conduciendo a un incremento considerable de la población de microbiota gram-con aumento de las infecciones como la periodon-

titis, la cual interviene en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. Adicionalmente se observan niveles elevados de glucosa en los fluidos bucales, que favorecen la aparición y progresión de la periodontitis.

Los estudios de Knowler y Pettit en 1990, Enrich 1991, Taylor 1998, García Arocha 1998 entre otros, demuestran que la periodontitis es un factor de riesgo para la progresión de la DM2, además se observa una reducción de los niveles de la insulina después del tratamiento periodontal.

Por estas razones, el gremio médico debe considerar la condición periodontal de los pacientes diabéticos y fortalecer las medidas preventivas periodontales, tomando en cuenta que mantener una buena salud periodontal es sencillo y los beneficios van mucho más allá de la cavidad bucal. El control de la infección periodontal mejora el control metabólico de la diabetes (Gustke 1999)

ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Elsy Velázquez Maldonado

Prof. Titular de Endocrinología. Fac. de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela

El Síndrome de Ovarios poliquísticos (SOPQ) afecta hasta un 10% de las mujeres en edad reproductiva. Además de las alteraciones endocrino reproductivas, el SOPQ se asocia con resistencia a la insulina, adiposidad central, dislipidemia, hipertensión, estado inflamatorio y protrombótico y un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico, diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. Aproximadamente el 40% de las mujeres con SOPQ tienen alteraciones en la tolerancia a la glucosa o DM2. La población femenina con este desorden endocrino-metabólico representa un segmento importante de la población en riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.

En consecuencia, es importante el reconocimiento temprano de esta enfermedad así como sus consecuencias metabólicas para de esa manera, determinar las estrategias de intervención terapéutica que disminuyan las complicaciones tardías de la enfermedad y en consecuencia mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Recientemente la Sociedad del Síndrome de Ovario Poliquístico y de Exceso de Andrógenos (AE-PCOS) publicó los lineamientos relacionados a la evaluación del riesgo cardiovascular y prevención primaria de enfermedad cardiovascular en mujeres con SOPQ. Este consenso concluye que las mujeres con SOPQ y obesidad, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, alteraciones de la tolerancia a la glucosa y enfermedad vascular subclínica están *en riesgo* mientras que las que presentan síndrome metabólico y/o diabetes mellitus se consideran *en riesgo muy alto* para enfermedad cardiovascular. Se recomienda para todas las pacientes el registro del índice de masa corporal, circunferencia abdominal,

lipidograma/glucosa y presión arterial. La prueba de tolerancia a la glucosa oral se debe realizar en las pacientes con obesidad, edad avanzada, historia personal de diabetes gestacional o historia familiar de diabetes tipo 2. Los cambios de estilo de vida se recomiendan para la prevención cardiovascular primaria, enfoque especial sobre el metabolismo lipoproteico e iniciar tratamiento con sensibilizadores de insulina y/ otros medicamentos si persiste la dislipidemia. La pesquisa de dislipidemia y anormalidades de la tolerancia a la glucosa debería

ser realizada regularmente, al menos una vez al año. La evaluación de enfermedad arterial temprana debería ser evaluada después de los 30 años con la evaluación del espesor de media-íntima carotídea por Eco-Doppler y la evaluación del contenido de calcio coronario debería comenzar a la edad de los 45 años. El tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia) debería ser incluido en la evaluación de rutina de cualquier paciente con SOPQ.

DR. ORLEANS ADRIAN GARBI**Presidente Honorario del XII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo***Franklin Ablán Candia*

El Dr. Orleáns Adrián Garbi, nace en Caracas en 1933, siendo el mayor de 4 hijos. Estudió la educación primaria y secundaria en el "Instituto Escuela" de La Florida, Caracas. Luego de graduarse de bachiller y llevado por la situación del país en ese entonces, inicia la carrera de Medicina en la Universidad Central de Madrid hasta el segundo año y en 1952 regresa a Caracas, continuando sus estudios en la escuela de Medicina Luis Razetti de la Universidad Central de Venezuela (UCV) donde se gradúa en 1959. Contrae matrimonio con María Josefina Carabaño, hoy fallecida y con quien tuvo 3 hijos y actualmente 4 nietos.

Se dirige a España con el propósito de estudiar Endocrinología e ingresa en el Hospital Provincial de Madrid, hoy Hospital Gregorio Marañón, en el Servicio y Cátedra de Endocrinología dirigido por el mismo Dr. Gregorio Marañón, donde por dos años realiza su entrenamiento clínico y algunos tópicos de laboratorio en Endocrinología, acorde a la tecnología del momento. De allí egresa en 1961.

Regresa a Venezuela ese mismo año incorporándose como médico adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas de Caracas, dirigido entonces por el Dr. Arnobio Padua Coronel, el cual actualmente lleva ese nombre. A partir de entonces desarrolla su carrera hospitalaria.

Es de destacar que al inicio compartía responsabilidad como endocrinólogo en la Maternidad Concepción Palacios, junto al Dr. Ignacio Zubillaga, en la atención endocrina y metabólica de las pacientes de gineco-obstetricia. Posteriormente desarrolla esta práctica en la "Maternidad Santa Ana" del Instituto Venezolano del Seguro Social (IVSS), como consultante de endocrinología por 25 años en la atención de pacientes obstétricas.

Desde los años setenta y con el desarrollo entonces de las técnicas de laboratorio del radioinmunoanálisis y su establecimiento en el Servicio de Endocrinología, el cual cuenta con su propio laboratorio, desarrolló los protocolos de pruebas dinámicas en endocrinología y, muy en particular, en lo referente a la patología hipofisaria, con una amplia experiencia acumulada en este tipo de exploraciones.

Desde el punto de vista asistencial ha ocupado todos los cargos dentro de este hospital llegando a ser Jefe del Departamento Médico del Hospital Vargas de Caracas.

En la actividad académica, participa como docente del postgrado de Medicina Interna del mismo hospital, con la materia de Nosografía Endocrinológica desde hace 29 años, y al mismo tiempo, en la formación académica de los médicos residentes del Servicio de Endocrinología por 31 años hasta el 2000, cuando es jubilado por la Alcaldía de Caracas. Es nombrado "Consultante Honorario" por la Comisión Técnica en el 2000 y sigue asistiendo al hospital.

El Dr. Adrián, en el año 2006, participó en la fundación de la Clínica de Patología Hipofisaria del Hospital Vargas promovida por el Servicio de Endocrinología, a cargo de la Dra. Irene Stulin junto a los Servicios de Neurocirugía, Anatomía Patológica, Neurología, Neuro-oftalmología y donde se discuten casos en la reunión mensual y además se realizan seminarios, así como el registro de patología hipofisaria.

En la parte clínica ha desarrollado un notable archivo clínico fotográfico el cual ha acumulado durante 30 años los casos más importantes que se han estudiado en el Servicio de Endocrinología. Dicho archivo, el cual contaba para el año 2000 con 14.000 diapositivas, parcialmente ha sido digitalizado para la publicación del "Atlas Clínico de Patología Pituitaria" con el patrocinio de una institución de la industria farmacéutica, dado el interés académico y educativo de este material, en el cual aparece un compendio de fotos de pacientes, estudios imagenológicos, piezas de patología, microscopía, pronto a ser publicado y que será una herramienta de considerable importancia para los endocrinólogos nacionales y latinoamericanos.

Es una fortuna y un honor que el Dr. Adrián actualmente participe en las actividades docentes del Servicio de Endocrinología, y particularmente en la Clínica de Hipófisis, evaluando los pacientes con patología hipofisaria que acuden al Servicio y aquellos que han sido tratados en nuestro hospital, siendo de invaluable apoyo en la formación de nuevos especialistas en Endocrinología y otras especialidades conexas con la nuestra, formando parte así, de los venezolanos que han contribuido y continúan haciéndolo, con nuestra Universidad, el sistema hospitalario y los nuevos profesionales de la Medicina que nuestro país se merece. Haciendo honor a la célebre frase de Morris West "El ejemplo es una lección que todos los hombres pueden leer".

ACTUALIZAR EL PATRÓN DE CRECIMIENTO Y REFERENCIA NACIONAL: ¿UNA REALIDAD NECESARIA?

Al Editor: Hemos leído el editorial de Camacho-Camargo y Molina-Viana¹, en el cual se hace referencia a diversos aspectos relacionados con el crecimiento y su medición y clasificación basados en referencias nacionales e internacionales, muchos de los cuales apoyamos y felicitamos por llamar a múltiples reflexiones, particularmente centradas en estudios antropométricos y auxológicos.

Sin embargo, existen diferentes aspectos del editorial que deseamos aclarar y corregir ya que omiten las investigaciones que lleva a cabo FUNDACREDESA, principal centro de investigación del Estado venezolano en materia de Crecimiento y Desarrollo Humano, que publica los patrones oficiales (por decreto ministerial) de crecimiento y referencia nacional (Primer Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano, ENCDH, 1996)².

Llama la atención que el editorial haga referencia a que Venezuela ya ha procedido a la actualización de patrones de referencia con el Segundo Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la Población Venezolana (SENACREDH), responsabilidad de FUNDACREDESA, pero se cite incorrectamente a López y Landaeta (2003)³, donde no se menciona siquiera la futura planificación del SENACREDH, iniciado en 2007, omitiendo el gran proyecto de investigación nacional en curso, ya difundido en diferentes medios, su metodología, su realización y sus resultados parciales, desde principios de 2009.

Durante ese año se publicaron números especiales dedicados al Crecimiento y Desarrollo Humanos con resultados parciales del SENACREDH en la Revista de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital de Emergencias Pérez de León 2009⁴ y Acta Científica Estudiantil 2009⁵, ambas indizadas en bases de datos internacionales, incluida IMBIOMED, donde también está la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

El SENACREDH ha sido difundido en eventos científicos nacionales e internacionales, como

el III Congreso de la Región Latinoamericana de la International Association for Dental Research (Margarita, 2009), el 14th International Congress on Infectious Diseases (EUA, 2010), la 1st Latin American and Caribbean Conference on Global Health (México, 2010), entre otros, donde se recibieron 2 premios a los mejores trabajos.

El mencionado editorial se publica casi a la par del editorial del Profesor Avilán Rovira de la Academia Nacional de Medicina en Gaceta Médica de Caracas, donde se reconoce la labor de investigación de FUNDACREDESA⁵, del SENACREDH y el mencionado número especial en Acta Científica Estudiantil.

La difusión de resultados ha incluido diferentes medios de comunicación, presentaciones *ad hoc* (incluyendo una en Mérida, Agosto 2009), la página web de FUNDACREDESA (<http://www.fundacredesa.gob.ve>) e incluso comentarios del propio Presidente de la República en varias de sus alocuciones.

Este estudio apoyado por múltiples instituciones nacionales e internacionales (incluida la Universidad de Los Andes con el Instituto José Witremundo Torrealba), finalizará en 2011. A la fecha se han estudiado más de 34.000 sujetos en 13 estados del país, en 7 áreas: crecimiento y desarrollo, nutrición, hematología y bioquímica, psicología, coproparasitología, odontología y sociología.

Finalmente, debemos ratificar que la referencia oficial para clasificar el crecimiento y desarrollo de los niños, niñas y adolescentes venezolanos sigue siendo el ENCDH (1996)², hasta la próxima publicación del SENACREDH, esperada para el año 2012.

Franklin Matute, Glida Hidalgo, Carlos Albano, Alfonso J. Rodríguez-Morales

Fundación Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo Humano de la Población Venezolana (FUNDACREDESA), Ministerio del Poder Popular para las Comunas y Protección Social, Caracas-Venezuela.

1. Camacho-Camargo N, Molina-Viana Z. Actualizar el patrón de crecimiento y referencia nacional: ¿una realidad necesaria?. Editorial. Rev Venez Encrinol Metab 2010;8:1-2.
2. Mendez-Castellano y colaboradores. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. FUNDACREDESA, Ministerio de la Secretaría de la Presidencia, Caracas, Venezuela, 1996.
3. López M, Landaeta M. La antropometría en el estudio del crecimiento y desarrollo físico. Experiencia Venezolana. Rev Esp Nutr Comunitaria 2003;9:128-136.
4. Matute F, Lauterbach P. El Segundo Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (SENACREDH). Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon 2009;40:3-5.
5. Avilán Rovira JM. Acta Científica Estudiantil. Editorial. Gac Med Caracas 2010;118:91-92.

Respuesta de los autores: Agradecemos la oportunidad que nos proporciona para responder a las inquietudes y preocupaciones expuestas respecto a nuestro editorial publicado en la revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo vol. 8 N° 1. Febrero 2010, donde señalamos aspectos de importancia sobre auxología, crecimiento y la importancia de los patrones de referencia. Resaltamos que Venezuela es uno de los pocos países que cuenta con estudios antropométricos y que en la actualidad se está realizando el II Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (SENACREDH), el cual permitirá conocer las características de nuestra población. Es obvia la importancia que tiene para los que trabajamos en el área, el actualizar los patrones de referencia de los niños, niñas y adolescentes y estamos totalmente de acuerdo en relación a la relevancia de este estudio para todos los venezolanos por todo lo que implica; no sólo para actualizar los valores de referencia, sino contar además con una base de datos propios y representativos de la población venezolana que permita la planificación de políticas de salud. Es importante aclarar que valoramos como venezolanos y como profesionales de la salud el trabajo del equipo multidisciplinario, que participa en dicha investigación. La finalidad de nuestro artículo fue resaltar la

necesidad y la importancia de la actualización de los patrones de referencia sin necesidad de profundizar en dicho estudio.

Por otro lado, la referencia internacional recomendada es la establecida por la OMS, y sabemos que dichos patrones no reflejan la realidad de todos los países.

En cuanto al artículo de López M y Landaeta M(2003), se hace referencia a la prioridad que tenía Venezuela de utilizar los datos de crecimiento para monitorizar el crecimiento y desarrollo de su población, no se está señalando que allí se mencione el segundo Estudio Nacional que se está llevando a cabo. La auxología epidemiológica implica la incorporación del crecimiento como indicador de salud pública, la existencia de estudios nacionales puede servir de referencia para monitorizar la salud y el bienestar general de la población de nuestro país, esencia y objetivo de los que trabajamos para ello. Por lo tanto, reiteramos todo nuestro apoyo y reconocimiento a la puesta en marcha de este segundo estudio y a los resultados que de él se deriven.

Nolis Camacho Camargo, Zarela Molina

Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

TRABAJOS CALIFICADOS PARA LOS PREMIOS OTORGADOS POR LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO EN EL XII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO "DR ORLEANS ADRIÁN"
Caracas -Venezuela, 13-15 Junio, 2010.

PREMIO DR. MIGUEL RUIZ GUÍA

- DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON DEPRESIÓN: RELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL, PROTEINA C REACTIVA Y MARCADORES ÓSEOS

Lilia Uzcátegui¹, Jorly Guerrero-U², Adrián Torres³, Karen Escalante¹, Marta Acosta⁴

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Medicina Interna, ULA-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). ³Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico Epidemiológica (Lab-MICE), ULA, ⁴DENSIMER Centro Clínico Marcial Ríos. Venezuela.

PREMIO DR. EDUARDO COLL GARCÍA

- FRAGMENTACIÓN DEL ADN ESPERMÁTICO EN TRABAJADORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS: ÓRGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

Gerardo A Rojas, Roald E Gómez, Jesús A Osuna C

Servicio de Endocrinología, IAHULA, Mérida, Venezuela

- CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA DEL ESCOLAR Y ADOLESCENTE OBESO Y SU EFECTO SOBRE MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATORIOS.

Maricelia Fernández¹, Mariela Paoli¹, Mercedes Santomauro¹, Nolis Camacho², Rosanna Cichetti², Zarela Molina², Lenín Valeri¹

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Universidad de Los Andes – Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

PREMIO DR. MANUEL CAMEJO

- MARCADORES INFLAMATORIOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: RELACIÓN CON PERFIL LIPÍDICO, CONTROL METABÓLICO Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Marly Vielma¹, Mariela Sánchez², Lenín Valeri¹, Vanessa Villarroel³, Gabriela Arata-Bellabarba³, Mariela Paoli¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida.

²Unidad Clínica Endocrinológica y de Enfermedades Metabólicas, San Cristóbal, Táchira.

³Laboratorio de Neuroendocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

**PREMIO A LA MEJOR REVISIÓN PUBLICADA
EN LA Rev Venez Endocrinol Metab**

- PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA.

Elsy M. Velázquez-Maldonado

Unidad de Endocrinología, Hospital universitario de los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.