

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 15 número 1: Febrero 2017 ISSN:1690-3110



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

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2016-2018.

PRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

VICEPRESIDENTE:

Roald Gómez.

SECRETARIO:

Henry Marcano.

TESORERA:

Ingrid Yépez.

1er. VOCAL:

Tanit Huérfano.

2do. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

3er. VOCAL:

Ender Gómez.

DIRECCIÓN de la SVEM:

Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

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

Correo: svem1957@gmail.com.



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

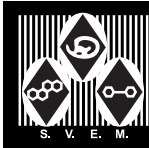
INDIZACIÓN Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

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

SUSCRIPCIÓN **Precio anual individual:** Bs. 1000 o US\$ 50
Precio anual institucional: Bs. 500 o US\$ 40

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

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



Contenido

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO (SVEM). 60 AÑOS DE FUNDADA ... SUS LOGROS!	VI
Imperia Brajkovich.	

Editorial

EDUCACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA EN VENEZUELA: DESHACER Y HACER.	9
Jesús Alfonso Osuna Ceballos.	

Revisiones

POSIBLES RELACIONES ENTRE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, INSULINORRESISTENCIA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.	11
Belinda Hómez.	

DE LA OBESIDAD A LA DIABETES: LA INSULINO-RESISTENCIA ES UN MECANISMO DE DEFENSA TISULAR Y NO UNA ENFERMEDAD.	20
Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Miguel Aguirre, Gabriela Corzo, Antonio Ferreira, Mayerlim Medina, Aida Souki, Valmore Bermúdez, Clímaco Cano.	

Originales

CONSUMO DE YODO, ESTADO NUTRICIONAL Y SITUACIÓN SOCIOECONÓMICA EN DOS COMUNIDADES CON DIFERENTE ALTITUD SOBRE EL NIVEL DEL MAR.	29
Gladys Bastardo, Yurimay Quintero, Coromoto Angarita, Carmen Acero, Orgleis Barrera, Gabriel Castañeda, Alejandro Carrero, José Gregorio Rivas.	

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. ANGEL LARRALDE”. ENERO 2009-DICIEMBRE 2014. VALENCIA-EDO. CARABOBO. VENEZUELA.	41
Vanessa Pérez, Ruth Salas.	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y EVOLUCIÓN DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA: IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO.	48
Isabel Benítez, Marly Vielma, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Jenny Rivera, Mayela Guillén, Sonia Araujo, Miguel Sánchez, Mariela Paoli.	

Caso Clínico

TRANSEXUALIDAD Y SÍNDROME DE KLINEFELTER. ¿CARIOTIPO, IMPRESCINDIBLE EN EL PROTOCOLO DE REASIGNACIÓN DE SEXO? A PROPÓSITO DE UN CASO	60
Mary Carmen Barrios, Seilee Hung, Rebeca Silvestre, Mónica Ramírez, Yajaira Zerpa.	

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.	65
-------------------------------------	-----------

Contents

VENEZUELAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM (SVEM). 60 YEARS OF FOUNDED ... ITS ACHIEVEMENTS !	VI
Imperia Brajkovich.	

Editorial

EDUCATION, SCIENCE AND TECHNOLOGY IN VENEZUELA: TO DO AND NOT TO DO.	9
Jesús Alfonso Osuna Ceballos.	

Review

POSSIBLE RELATIONSHIPS BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE, INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.	11
Belinda Hómez.	

FROM OBESITY TO DIABETES: INSULIN-RESISTANCE IS A DEFENSE MECHANISM AND NOT A DISEASE.	20
Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Miguel Aguirre, Gabriela Corzo, Antonio Ferreira, Mayerlim Medina, Aida Souki, Valmore Bermúdez, Clímaco Cano.	

Original

IODINE INTAKE, NUTRITIONAL AND SOCIOECONOMIC STATUS OF TWO COMMUNITIES WITH DIFFERENT ALTITUDE ABOVE SEA LEVEL.	29
Gladys Bastardo, Yurimay Quintero, Coromoto Angarita, Carmen Acero, Orgleis Barrera, Gabriel Castañeda, Alejandro Carrero, José Gregorio Rivas.	

DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. UNIVERSITY HOSPITAL "DR. ANGEL LARRALDE". JANUARY 2009-DECEMBER 2014. VALENCIA-EDO. CARABOBO VENEZUELA.	41
Vanessa Pérez, Ruth Salas.	

CLINICAL CHARACTERISTICS, MANAGEMENT AND EVOLUTION OF THYROID CARCINOMA IN THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA: IMPORTANCE OF THE RISK CLASSIFICATION.	48
Isabel Benítez, Marly Vielma, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Jenny Rivera, Mayela Guillén, Sonia Araujo, Miguel Sánchez, Mariela Paoli.	

Clinical Case

TRANSEXUALITY AND KLINEFELTER SYNDROME. CARIOTIPO, IMPRESCINDIBLE IN THE PROTOCOL OF REASSIGNATION OF SEX? ABOUT A CASE	60
Mary Carmen Barrios, Seilee Hung, Rebeca Silvestre, Mónica Ramírez, Yajaira Zerpa.	

INSTRUCTIONS TO AUTHORS.	65
---------------------------------	-----------

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO (SVEM)

60
AÑOS
DE FUNDADA ...
¡SUS LOGROS!

Este año nuestra sociedad cumple 60 años de fundada con una fructífera labor docente, de investigación y siendo cuna de numerosos endocrinólogos prestigiosos en nuestro país y en el exterior.

Recordemos un poco su historia. En 1947, por iniciativa del Dr. Joel Valencia Parpacén, se fundó la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Endocrinología y Nutrición (GEN), de la cual fue su Presidente el eminente endocrinólogo Dr. Miguel Ruiz Guía. El 10 de julio de 1957, el grupo de endocrinólogos se separa de la GEN, y **fundan SVEM**, presidida por el Dr. Miguel Ruiz Guía, junto con los Drs. Enrique Pimentel, Marcel Roche, Francisco De Venanzi y Eduardo Coll García. Todos ellos maestros de varias generaciones de endocrinólogos en el país. Es por ello que se decidió declarar **el 10 de julio el Día del Endocrinólogo Venezolano**.

En 1947, el Dr. Miguel Ruiz Guía funda en forma oficial el Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas, siendo el primero de esta especialidad en el país y en 1955 el mismo funda el Servicio de Endocrinología del Hospital Carlos Arvelo. El Dr. Arnobio Padua Coronel, crea en el año de 1954 la consulta de Endocrinología Infantil, en el Hospital de Niños que funcionaba al lado del Hospital Vargas que luego se muda a su nueva sede actual en San Bernardino en 1979. De allí en adelante se fueron creando servicios de Endocrinología que hoy son sedes de postgrados, laboratorios especializados, equipos de investigación, fruto del esfuerzo de destacados endocrinólogos que contribuyeron al desarrollo de nuestra especialidad.

En lo académico y gremial, desde su fundación, la SVEM ha estado activa en forma ininterrumpida, dirigida por sucesivas Juntas Directivas, las cuales fortalecieron y ampliaron su cobertura mediante la creación de **7 Capítulos** en el interior del país, Central (1977), Mérida (1978), Oriente (1984), Zulia (1984), Centro-occidente (1987), Táchira (1992) y Guayana (1994), fortaleciendo esta relación por medio de las reuniones intercapitulares anuales.

Por otra parte, la SVEM ha promovido y apoyado la creación de **ocho Cursos de Postgrado** en Endocrinología, en hospitales caraqueños, el Carlos Arvelo (1972), el J. M. Vargas (1980), el Universitario de Caracas (1980), el J. M. De los Ríos (1982), el Domingo Luciani (1997) y el Pérez Carreño (1998) y dos en el interior, el Universitario de Los Andes en Mérida (1976) y el Enrique Tejera de Valencia (2009). De ellos hay egresados que se han destacado a nivel nacional

e internacional. La SVEM contribuyó a establecer como requisito para los aspirantes al Postgrado, haber cumplido con un Curso de Postgrado o una Residencia programada de Medicina Interna, con un mínimo de dos años de duración, siendo la duración del Curso en sí de 3 años, y contando así, con una planta acreditada de profesores endocrinólogos, a fin de que sus egresados pudieran ejercer con propiedad la especialidad de Endocrinología, avalada por la propia Sociedad y por los respectivos Colegios de Médicos. Todo ello ha hecho que hayan egresado en las últimas décadas más de doscientos endocrinólogos, y que la Sociedad cuente entre sus miembros a Titulares, Agregados y Asociados.

En la última década, la SVEM incrementó su patrimonio, mediante la adquisición de una sede propia en Caracas, en donde se realizan las conocidas “**Reuniones Interhospitalarias**”, los primeros viernes de cada mes, donde se discuten y revisan casos clínicos y patologías endocrinas complejas, a cargo de los diferentes Cursos de Postgrado de Caracas y recientemente del Interior. Reuniones que se venían haciendo desde la década de los ochenta, en diversas localidades. Para incluir a los capítulos del interior se logró la transmisión de dichas reuniones por vía Google plus, permaneciendo en nuestra pag web para su posterior consulta. Esta actividad se complementa con el curso de Temas Selectos en Endocrinología donde un experto interactúa con los residentes de nuestros postgrados.

A lo largo de estos años se comenzó con Jornadas de actualización científica, sustituidas luego por **Congresos** anuales tanto en Caracas como en el interior del país, con la asistencia de distinguidos invitados nacionales y extranjeros; además se presenta una gran cantidad de trabajos científicos en la modalidad de trabajos libres y algunos de ellos ganan premios de excelencia, todos ampliamente discutidos y evaluados por una comisión. Durante estos años hemos tenido el apoyo de Laboratorios Farmacéuticos con una impecable ética y profesionalismo al servicio de la educación médica continua.

Este año de celebración tendremos el **Congreso número XVIII**, a realizarse **del 2 al 4 abril en Caracas** y además, el **1 de abril** se llevará a cabo en la sede de la sociedad, la “**2da Jornada de Residentes de Endocrinología**” donde se discutirán casos clínicos de interés entre los postgrados.

La SVEM, como tal, y los miembros que la constituyen, han trabajado en conjunto con otras Sociedades científicas afines como la Asociación Venezolana para

el Estudio de la Obesidad (AVESO), Fenadiabetes, Sociedades de Ginecología, de Medicina Interna, de Urología, de Cardiología, de Traumatología, de Menopausia y Osteoporosis, Fundación de Cardiología Preventiva, entre otras, en la redacción de documentos como Consensos, Manuales y Guías que han servido para desarrollo y formación de especialistas siempre buscando nuestros propios datos y así elevar la atención de nuestros pacientes que es la razón de ser de nuestra profesión.

Con la participación activa y gran esfuerzo, en el 2003, la SVEM funda nuestro mayor logro, la **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM)**, órgano de divulgación científica de nuestra sociedad, siendo el Dr. Jesús Alfonzo Osuna el primer Editor-Director, hasta el año 2005; La MSc Gabriela Arata de Bellabarba estuvo encargada del 2006 al 2013 y la Dra. Mariela Paoli de Valeri desde el año 2014. Revista cuatrimestral con un total de 43 números, incluyendo el primero de este año 2017 y un Suplemento. La RVEM está indizada en REVENCYT, SABER-ULA, IMBIOMED, FONACIT, LATINDEX, SciELO, SciELO Citation Index y REDALYC, teniendo acceso directo por varias páginas web.

La SVEM ha tenido por años su página web, pero desde el año 2015 está siendo manejada directamente por la sociedad, informando nuestras actividades en Caracas y los capítulos, e incluyendo una sección para información de pacientes. Les invitamos a consultarla (svemonline.org).

Desde los años sesenta la Sociedad, con Francisco De Venancio, Marcel Roche y Eduardo Coll García y recientemente con José Esteban Torres Suárez, María Cristina de Blanco, Betty Plata y José Luis Cevallos, han sido los promotores de la lucha contra las enfermedades por Deficiencia de Yodo en el país, llevándolo a que el mismo fuera declarado por la Unicef en 1999, como “Libre virtualmente de Enfermedades por Deficiencia de Yodo”, condición que lamentablemente se ha venido deteriorando.

Por otra parte, junto a Fenadiabetes, por años hemos participado en la lucha de una condición como es la Diabetes Mellitus, con cursos de capacitación, jornadas de atención en Caracas y en los Capítulos especialmente en el “Día de La lucha contra la Diabetes” para nuestros pacientes y público en general.

La SVEM es miembro a la Red Científica Venezolana (RCV) y es miembro de la Federación Latinoamericana de Endocrinología (FELAEN), Sociedad Internacional

de Endocrinología (**ISE**) y Federación Internacional de Diabetes (**IDF**).

Con este relato queremos agradecerles a todos nuestros colaboradores miembros, sociedades amigas e industria farmacéutica por el apoyo y colaboración, e invitarles especialmente a endocrinólogos, nutricionistas, generalistas, internistas y otras especialidades a nuestro **XVIII Congreso Nacional de Endocrinología y Metabolismo 2017**; adaptándonos a estos tiempos difíciles, tenemos un programa científico de alto contenido académico con la colaboración de invitados nacionales e internacionales dónde festejaremos los logros de nuestra sociedad.

Estos logros han sido y son el fruto de generaciones de miembros de esta gran **familia SVEM**, juntos trabajando para ofrecer una medicina de alta calidad científica a nuestros pacientes y promoviendo la investigación.

BIENVENIDOS !!!

Dra. Imperia Brajkovich,
presidente SVEM.

En colaboración con Dr. José Luis Cevallos,
expresidente SVEM.

EDUCACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA EN VENEZUELA: DESHACER Y HACER

Jesús Alfonso Osuna Ceballos.

Ex-Vicerrector Académico de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 166-167

La educación universitaria, la ciencia y la tecnología, si hubiesen sido prioridades ciertas para el gobierno venezolano, estaríamos agradecidos y orgullosos de contar con la protección de tan importantes instrumentos necesarios para el crecimiento cualitativo de la nación. Nos ubicaríamos en tiempos actuales como una sociedad de las más desarrolladas de América Latina; porque seríamos prósperos en arte, en literatura y en ciencias humanas en general; además, reconocidos y ocuparíamos destacados lugares en educación, en salud, en equidad y en igualdad social. Lamentablemente eso no ha sucedido hasta la presente fecha. Además, estaríamos cosechando los frutos de un proceso que se pudo haber impulsado y mantenido para el fortalecimiento de programas sociales con proyección de largo plazo requeridos para asegurar bienestar real para todos los venezolanos.

Si dejamos de lado, por no haber construido todo lo que hubiera servido de andamiaje seguro para crecer como nación, nos proyectaremos en lo que aún se puede realizar para saltar los espacios dejados por el abandono y desidia de quienes nos gobiernan. En tiempos como los que vivimos está planteada la necesidad de identificar cuáles son los retos que enfrentamos para ganar identidad propia como nación en el escenario mundial, partiendo de la premisa que las claves de tal desiderátum son la educación y el desarrollo de la ciencia. Por lo tanto, el momento obliga a preguntar a quienes tienen poder para tomar decisiones relacionadas con el trabajo de los que hacen ciencia en nuestro país; de los que su diario acontecer transcurre entre laboratorios y bibliotecas; de los innovadores que

trabajan para generar mejores condiciones de vida de los venezolanos. Preguntar en nombre de quienes son soporte para que nuestro país tenga presencia entre pares que lo reconozcan y respeten por sus aportes para construir un mundo mejor. Preguntar y exigir respuestas oportunas y creíbles en nombre de las instituciones en las cuales aquellos hacen vida, como también para quienes en la lección diaria recrean el mundo de las constantes interrogantes, estimulando a quienes habrán de ser relevo indispensable que asegure la pervivencia y enriquecimiento de los saberes ganados necesarios para construir el vigoroso frente que las realidades de nuestro país reclama.

Por lo expresado anteriormente consideramos pertinentes aquellas preguntas, porque son más las limitaciones para el trabajo creativo que la retribución que por el mismo se recibe, porque se construyen muros y barreras que entorpecen el libre fluir del conocimiento, tanto a nivel nacional como el que debiéramos recibir oportunamente de investigadores de otros países; por las perversas normas que consideran el libro como artículo suntuoso y con el mismo criterio restringen el intercambio de información científica a nivel nacional y la que ofrece el mundo moderno de las comunicaciones.

¿Cuáles son las respuestas esperadas y creíbles? Las que garanticen que los insumos para la investigación y para la docencia no sigan siendo objeto de trámites burocráticos que además de entorpecer una y otra actividad, ocasionan retardo para la obtención de materiales y reactivos que en muchas ocasiones sufren las inclemencias del

Artículo recibido en: Diciembre 2016. Aceptado para publicación en: Enero 2017.
Dirigir correspondencia a: Jesús Alfonso Osuna. Email: jesusosuna.oc@gmail.com

clima extremo en puertos y aduanas del país; cuando nuestros investigadores y docentes puedan asistir a congresos científicos de su especialidad; cuando su formación y actualización pueda cumplirse en concordancia con los avances del acontecer del mundo de la ciencia; cuando sus salarios sean cónsonos con la importante labor que desempeñan; cuando nuestras bibliotecas puedan actualizar oportunamente sus colecciones bibliográficas; cuando los espacios físicos, aulas y laboratorios de nuestras universidades dejen de ser ambientes inseguros, y cuando la protección social de docentes e investigadores contribuya a ofrecerles seguridad en salud y las necesarias provisiones para el futuro de su vida, evitando la obligada búsqueda de otras fuentes de ingreso, o el éxodo en procura de mejores condiciones de vida para ellos y para sus familias; cuando nuestras universidades reciban presupuestos justos que atiendan los programas académicos y de protección social de alumnos, docentes e investigadores. No es otra cosa que privilegiar la educación, y en particular la universitaria como soporte fundamental para construir el país que nos ofrezca mejores condiciones de vida y bienestar. Un mejor país, mejor para la convivencia, como para el encuentro permanente entre nosotros y con los de otras latitudes.

No podemos negar las ideas propuestas en las dos últimas décadas, como también proyectos y legislación sobre la educación, ciencia, tecnología e innovación; una de esas leyes terminó siendo letra muerta, desvirtuados sus fundamentos: la Ley Orgánica de Ciencia Tecnología e Innovación (LOCTI) promulgada en el año 2001, luego reformada en el 2005; así como la Ley Orgánica de Educación (LOE) la cual no puede ocultar sus aviesas intenciones. El Editorial de Alejandro Gutiérrez S, Coordinador del CDCHTA-ULA en el número anterior de esta misma revista¹, comenta la situación dramática que experimentan la investigación, la ciencia y la tecnología en nuestro país. En anterior oportunidad, el Doctor Claudio Bifano R, Presidente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales^{2,3}, nos ofreció información exhaustiva sobre el particular, y más recientemente, la actual Presidente de dicha corporación, Doctora Gioconda Cunto de

San Blas presenta datos sobre tan lamentable realidad⁴. Esta investigadora informó, “el número de publicaciones científicas descendió 27,01% entre 2007 y 2015, de acuerdo con Scimago Journal & Country Rank; los datos de ese portal precisan que hace 2 años se registraron 1.473 publicaciones, mientras que en 2007 se contabilizaron 2.018 trabajos incluidos en revistas arbitradas”. Tengamos presente que todo lo que afecta negativamente la actividad científico tecnológica en el país, repercute invariablemente en las actividades de posgrado que desarrollan las universidades, así como en los proyectos de instituciones cuya función primordial se centra en la generación de nuevo conocimiento.

Recordemos de nuestra historia a uno de los caudillos de mediados del siglo XIX quien se mostró partidario de cortar la cabeza de los enemigos que supieran leer y escribir.

¡Evitemos que nuestro país retroceda a tiempos de la barbarie!

La Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo fue creada el 10 de julio de 1957. Celebremos este año 2017 los SESENTA AÑOS de ese acontecimiento. Honor a sus fundadores y reconocimiento a quienes a lo largo de su historia han contribuido a engrandecerla con su trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez A. La investigación e innovación hoy en Venezuela, Editorial. Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14:166-167.
2. Bifano RC, Requena J, de la Vega I, Machado-Allison C, Freitas Y, Scharifker B, Machado-Allison A, Paz JL, Mostani J. Pertinencia de la ciencia en el desarrollo de Venezuela. Propuestas a la Nación. Academias Nacionales de Venezuela, Caracas 2011, pág. 203-240.
3. Bifano RC (Coordinador), Bonalde I, de la Vega I, Machado-Allison A, Mostany J, Paz JL, Rodríguez Limoine V, San Blas G, Scharifker B. Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales. Propuestas para la Educación Universitaria. Academias Nacionales de Venezuela. Caracas, 2012, pág. 133-203.
4. San Blas G. Entrevista, El Nacional, Sociedad, febrero 2017, pág. 4.

POSIBLES RELACIONES ENTRE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, INSULINORRESISTENCIA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Belinda Hómez.

Unidad de Endocrinología, Centro Médico Paraíso, Maracaibo, Estado Zulia..

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 11-19

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia. Existen múltiples factores de riesgo asociados con la enfermedad, entre ellos la diabetes mellitus tipo 2. En los últimos años un cuerpo creciente de evidencia involucra la insulinorresistencia como causa y consecuencia del desarrollo de lesiones cerebrales típicas de la EA. Actualmente el diagnóstico de EA se basa en criterios clínicos neuropsiquiátricos y confirmación histopatológica post mortem; sin embargo, grandes avances en pruebas genéticas, marcadores bioquímicos y neuroimágenes funcionales permitirán aumentar la precisión diagnóstica. La asociación de alteraciones en la vía de señalización de la insulina con la EA ha dado origen al interés de evaluar agentes originalmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como potenciales terapias. Sin duda aún se requieren numerosas investigaciones que permitan consolidar los hallazgos hasta ahora encontrados.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, insulinorresistencia, diabetes mellitus tipo 2.

POSSIBLE RELATIONSHIPS BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE, INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is the most common cause of dementia. There are multiple risk factors associated with the disease, including type 2 diabetes mellitus. In recent years a growing body of evidence involves insulin resistance as cause and consequence of the development of brain lesions typical of AD. Currently the diagnosis of AD is based on clinical neuropsychiatric criteria and postmortem histopathological confirmation; however, major advances in genetic testing, biochemical markers and functional neuroimaging will increase diagnostic accuracy. The association of alterations in the signaling pathway of insulin with the AE has given rise to the interest of evaluating agents originally developed for the treatment of type 2 diabetes as potential therapies. Numerous investigations are undoubtedly still needed to consolidate the findings found so far.

Key word: Alzheimer's disease, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer representa el 60-70% de todas las causas de demencia. Según la

Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, la demencia es un síndrome, generalmente crónico o progresivo, caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría

Artículo recibido en: Junio 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Belinda Hómez. Email: belindahomez@hotmail.com

considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. Actualmente en el mundo 47,5 millones de personas padecen demencia y se estima que para el año 2050 dicha cifra se triplicará¹.

Desde el punto de vista histopatológico lo que caracteriza a la EA es la presencia de placas neuríticas, estas son estructuras redondeadas ubicadas entre las neuronas, constituidas principalmente por el amiloide beta ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares que son lesiones intracelulares cuyo principal componente es la proteína TAU hiperfosforilada. Ambas lesiones se distribuyen en el parénquima cerebral en densidad y patrón que son característicos de la enfermedad².

Existen numerosos factores de riesgo que predisponen al desarrollo de EA, unos mejor validados que otros, algunos modificables y otros no, entre los que se pueden mencionar: historia familiar de EA, presencia de Apo E4 y otros genes específicos, envejecimiento, bajo nivel educativo, trauma craneal, hábito tabáquico, alcoholismo, sobrepeso, inactividad física, baja estimulación mental y social, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, depresión y ansiedad³. No hay duda de que los más importantes son el envejecimiento y ser portador del alelo Apo E4. Según el metanálisis de Farrer y col⁴, individuos con este alelo homocigoto presentan un 91% de probabilidad de desarrollar EA, mientras que en los heterocigotos se expresa en un 47%; sin embargo, los individuos no portadores también la pueden desarrollar, de manera que la presencia del alelo Apo E4 no es indispensable ni suficiente para la expresión de la EA, lo que ha llevado a la búsqueda de otros agentes involucrados en su patogenia, entre ellos la insulinoresistencia (IR).

INSULINA Y CEREBRO

El cerebro es el principal consumidor de glucosa, requiriendo dos tercios del total de la glucosa circulante⁵; aunque históricamente se consideraba al cerebro como un órgano insulino independiente, en los últimos 20 años, creciente evidencia científica apoya el concepto de que la insulina lleva a cabo acciones importantes en el funcionamiento cerebral. La insulina producida en el páncreas

atraviesa la barrera hemato-encefálica a través de un sistema de transporte saturable mediado por un receptor de insulina, aunque también existen reportes de producción de insulina en las células cerebrales⁶. Los receptores de insulina se encuentran ampliamente expresados en el cerebro pero con mayor densidad en la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y bulbo olfatorio⁷, y son diferentes en estructura y función a los receptores de insulina en la periferia⁸. Así tenemos, que la insulina en el cerebro disminuye el apetito, mientras que en la periferia disminuye la glucosa y aumenta el apetito⁹. También se ha demostrado expresión de glucotransportadores insulino dependientes en células cerebrales¹⁰. En el humano, la insulina cumple funciones cerebrales de aprendizaje y memoria, en especial memoria verbal¹¹; estas funciones han sido soportadas por la evidencia que demuestra que la insulina modula la secreción de neurotransmisores como la acetilcolina¹² y favorece la plasticidad sináptica¹³.

INSULINORRESISTENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Normalmente la insulina inicia sus efectos celulares al unirse al receptor de insulina (RI) ubicado en la superficie celular, lo que desencadena la actividad de la tirosin kinasa que fosforila los miembros de una familia de 4 proteínas, denominadas sustrato del receptor de insulina (SRI 1-SRI 4). Una vez fosforilado en el residuo tirosina (pTir) se acoplan RI-SRI desencadenando una cascada de reacciones que permiten la reprogramación metabólica y transcripcional de la célula¹⁴.

En los estados de estrés metabólico y proinflamatorio como la DM, el factor de necrosis tumoral alfa ($FNT\alpha$), citoquina proinflamatoria, permite la activación aberrante de la c-Jun-N terminal kinasa (JNK) quien fosforila el SRI 1 en el residuo serina (pSer), impidiendo el acoplamiento RI-SRI y de esta manera bloqueando la cascada de señalización de insulina, causando IR periférica¹⁴. A la EA se le ha denominado diabetes tipo 3 o forma cerebral de la diabetes, debido a la similitud que se ha encontrado entre los mecanismos de IR periférica que conllevan a DM tipo 2 (DM 2) y la alteración

de la señalización de la insulina cerebral observada en la EA¹⁵.

El estudio de Rotterdam¹⁶ fue el primero en sugerir que sujetos con DM 2 tenían mayor riesgo de desarrollar EA; esta misma conclusión se obtuvo tanto en el estudio asiático de envejecimiento¹⁷, como en el metanálisis de estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de desarrollar EA en sujetos diabéticos¹⁸. Numerosos son los potenciales mecanismos etiopatogénicos involucrados en el desarrollo de demencia en la DM 2 además de la IR, como son hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, acúmulo de productos finales de la glicosilación avanzada, aumento de citoquinas proinflamatorias y enfermedad microvascular cerebral¹⁹. La contribución de esta última en la progresión de la EA ha sido reconocida desde hace muchos años en los estudios post mortem, en los que múltiples lesiones isquémicas se han observado en las placas neuríticas típicas de la EA²⁰. Adicionalmente un cuerpo creciente de evidencia sugiere que la IR puede jugar un rol importante en el desarrollo de la EA independientemente de los niveles de glucemia en la sangre periférica, como ha sido reportado en algunos estudios longitudinales^{21,22}. Recientemente, Talbot y col²³ mostraron una disminución de la señalización de insulina en cortes

de hipocampo de pacientes fallecidos con EA, lo cual constituye la primera evidencia de IR en cerebro humano. En este estudio se muestra como luego de incubar los cortes de cerebro en diferentes concentraciones de insulina, por técnicas de inmunoprecipitación, se observa una disminución del efecto de la insulina sobre la fosforilación en diferentes etapas de la vía de señalización (IRS-1 pY, IRS-1 pS, PI3K p85α unida a IRS, Akt 1pS) en los sujetos con EA cuando se compara con sujetos sin la enfermedad.

Así, se ha propuesto a la IR como inductora de una serie de cambios en los mecanismos moleculares que dan origen a alteraciones en la síntesis y degradación de Aβ, hiperfosforilación de la proteína TAU, incremento del estrés oxidativo y producción de neuroinflamación, que en conjunto conducen a la neurodegeneración y muerte celular observada en la EA²⁴ (Figura 1). Lo atractivo de esta hipótesis metabólica/IR cerebral es que puede explicar casi todas las alteraciones observadas en la EA, permitiendo que la responsabilidad del daño neuronal no repose exclusivamente sobre las placas neuríticas de Aβ y los ovillos de proteína TAU hiperfosforilada como tradicionalmente se ha propuesto.

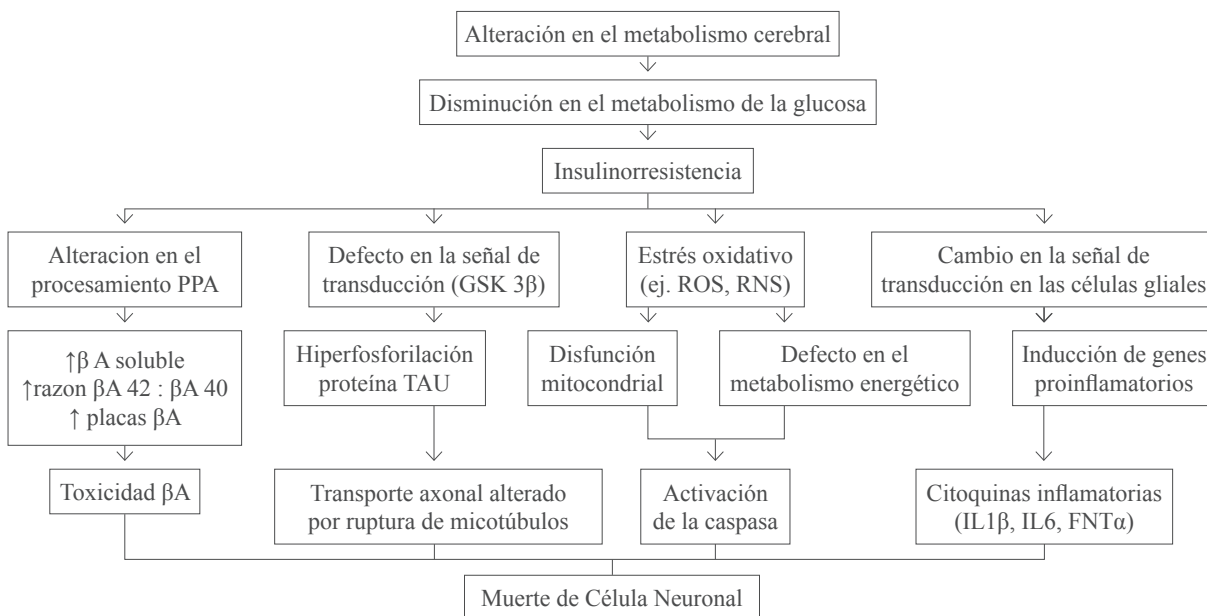


Fig. 1. Esquema modificado de Son S, Shin HJ and Mook-Jung I. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease. In: Zimering Edited. Topics in the prevention, treatment and complications in type 2 diabetes²⁴.

PPA: Precursor de la Proteína Amiloide. GSK 3β: Kinasa de la Glucógeno Sintetasa 3 beta. ROS: Especies Oxígeno Reactivas. RNS: Especies Nitrógeno Reactivo. βA: Beta Amiloide. IL 1β: Interleuquina 1 beta. IL 6: Interleuquina 6. FNT α: Factor de Necrosis Tumoral alfa.

El rol de la IR como causa y consecuencia de las alteraciones observadas en la EA, ha adquirido gran interés en los últimos años. Parece existir una relación recíproca entre ambas, ya que por una parte, el concepto de que la toxicidad de A β causa IR está soportado por el estudio de Bomfim y col²⁵ quienes demostraron que tanto en cultivos de neuronas de hipocampo, como la administración intraventricular en monos de oligómeros de A β (O A β), sinaptotóxina que se acumula en el cerebro de sujetos con EA desde etapas tempranas de la enfermedad, activan la vía TNF α /JNK que inducen la fosforilación SRI-pSer inhibiendo la vía fisiológica SRI-pTir. Por otra parte, el argumento opuesto en el que la IR cerebral origina alteraciones en el procesamiento y degradación de A β , ha sido científicamente soportada en el estudio de Ho y col²⁶ en el que la alimentación de ratones transgénicos con modelo de EA, con una dieta alta en grasas inductora de IR mostró un incremento en la cantidad de placas neuríticas asociada a una disminución de la actividad inhibitoria de la vía fisiológica de la insulina sobre la glucógeno sintetasa 3 kinasa alfa, que ha sido relacionada con la generación de A β ²⁷.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El diagnóstico actual de la EA es eminentemente clínico y se hace con base en los criterios especificados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV TR) de la Asociación Psiquiátrica Americana²⁸, y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud²⁹. El DSM-IV TR considera que se está frente a una demencia cuando hay: 1) deterioro de la memoria a corto y largo plazo; 2) presencia de algún trastorno cognitivo (afasia, agnosia o alguna alteración en la función de ejecución); y 3) deterioro de la actividad social y ocupacional subsecuente a los puntos 1 y 2, que no deben aparecer exclusivamente durante el curso de un estado confusional (delirium)^{28,29}.

Más recientemente se ha considerado la inclusión de estudios adicionales a los criterios clínicos,co-

mo evaluación genética, biomarcadores y neuroimágenes, los cuales puedan proporcionar mayor precisión diagnóstica³⁰, aunque el diagnóstico definitivo de la EA continúa siendo el examen histopatológico post-mortem. Los biomarcadores usualmente utilizados para diagnóstico de EA y para establecer la progresión de deterioro mental incipiente (DCI) a EA son los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A β -42, TAU total y fosfo-TAU^{31,32}; su sensibilidad y especificidad diagnóstica en algunos estudios es del 85%^{31,33}, sin embargo, no son pruebas estandarizadas y para otros autores no son suficientes. Dado el amplio espectro de anormalidades que preceden o acompañan la presentación de la EA, se propone la inclusión de un panel de biomarcadores donde estén representados la mayor parte de los factores de riesgo, no obstante, el mayor desafío es la selección de cuales marcadores incluir de forma que costo/beneficio justifique su utilización³⁴. Biomarcadores en sangre periférica albergan alguna promesa como herramienta de pesquisa no invasiva³⁵.

No hay duda del enorme progreso que se ha logrado en la detección de neurodegeneración con la aplicación de herramientas no invasivas, especialmente con el uso de neuroimágenes funcionales, las cuales han mostrado patrones de actividad cerebral aberrantes en personas de alto riesgo de EA. Entre las neuroimágenes utilizadas están: Resonancia magnética convencional (RM), Resonancia magnética funcional (RMf), Resonancia magnética con tensor de difusión (RMTD), Tomografía computarizada con emisión de positrones simple (PET) y Tomografía con emisión de positrones con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG-PET)³⁶.

En poblaciones a riesgo de EA como portadores de Apo E4 se ha reportado reducido metabolismo de la glucosa y/o reducida conectividad en estado de reposo en la red en modo automático (MA) del cerebro, antes de que el declive funcional sea evidente³⁶. La red en MA, que incluye la corteza cingulada posterior y temporoparietal posterior asociadas a la región cortical del cerebro, es más activa en estado de reposo y se desactiva durante

la función cognitiva. Musen y col³⁷ compararon el cerebro de sujetos con DM 2 con el de no diabéticos utilizando RMf y encontraron que los sujetos diabéticos tenían una reducida conectividad en estado de reposo en la red MA comparada con los controles no diabéticos, mientras que no se encontró diferencia entre los grupos de estudio en lo relativo a estructura cerebral o desempeño cognitivo. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en sujetos portadores de apo E4, donde las alteraciones observadas en las neuroimágenes funcionales preceden al deterioro cognitivo o estructural cerebral.

El estudio de Hoogenboom y col³⁸ utilizando RMTD mostró alteración de la integridad de la materia blanca del haz cingulado y tendencia a diferencia en los fascículos uncinado y longitudinal superior en sujetos diabéticos al compararlos con controles.

TRATAMIENTO

Cambios en el estilo de vida: Ajustes en el estilo de vida sería la forma más lógica y costo efectiva de reducir la morbi-mortalidad por EA. Recientemente se evaluó el efecto de una dieta alta en grasas y alto índice glucémico comparada con el de una dieta baja en grasas y bajo índice glucémico administrada durante 4 semanas a un grupo de 49 sujetos, un grupo de adultos saludables y otros con DCI; se encontró que la dieta baja en grasas mejoró la memoria visual en ambos grupos mientras que la dieta alta en grasas incrementó A β en LCR de sujetos saludables, lo que sugiere que la dieta puede ser un poderoso factor ambiental que modula el riesgo de EA³⁹. Por otra parte, un pequeño estudio evaluó el efecto del ejercicio aeróbico intenso comparado con actividades de estiramiento realizados por un grupo de 33 participantes que incluyó mujeres y hombres con DCI, se evidenció que el ejercicio aeróbico intenso tenía efecto favorable especialmente en mujeres, donde se observó mejoría en el funcionamiento cognitivo así como disminución en los niveles de A β en LCR⁴⁰.

Farmacoterapia: El reconocimiento de las importantes funciones de la insulina en el cerebro y de la

asociación de alteraciones en la vía de señalización de la insulina con la EA, ha motivado el reciente interés de evaluar los agentes terapéuticos originalmente desarrollados para tratar DM 2 como potenciales terapias en el manejo de la EA. A continuación se revisará el estado actual de la investigación de algunos de estos fármacos.

Metformina: Es poco lo que se conoce sobre el efecto de la metformina en SNC. En estudios experimentales en roedores, se observa que atraviesa la barrera hemato-encefálica y activa la AMPK en los tejidos cerebrales⁴¹, y en cultivos de células neuronales aumenta la sensibilidad a la insulina y previene las alteraciones patológicas típicas de la EA⁴², sin embargo, se ha reportado que la metformina aumenta la generación de A β en líneas celulares neuronales⁴³. Estudios epidemiológicos⁴⁴ y caso-control⁴⁵ han mostrado resultados contradictorios en sujetos diabéticos con EA recibiendo metformina. Actualmente se encuentran en desarrollo estudios clínicos identificados con los números NCT00620191 y NCT01965756 con la esperanza de aclarar si la metformina puede ser de utilidad en el manejo de la EA.

Agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs): Los resultados con rosiglitazona no han sido uniformes, pues en un pequeño estudio clínico realizado en sujetos no diabéticos con criterios diagnósticos de EA se preservó el desempeño en las pruebas de memoria y atención en relación al placebo⁴⁶, sin embargo, un estudio posterior encontró que esta mejoría estaba asociada a la presencia del alelo ApoE4⁴⁷. Otro estudio más reciente, reportó el efecto de la rosiglitazona como negativo respecto a las funciones cognitivas⁴⁸.

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): Estudios experimentales con análogos de la GLP-1 han mostrado resultados favorables. Inicialmente con exenatide se observó una disminución del acúmulo de A β y de la toxicidad celular en modelos animales de EA⁴⁹; posteriormente, en ratones transgénicos con modelo de EA, liraglutide previno alteraciones de la memoria, pérdida de las sinapsis y deterioro de la plasticidad sináptica; también redujo acúmulo de A β la placa neurítica e

incrementó la neurogénesis en el hipocampo⁵⁰, sin embargo, estos efectos no han sido demostrados en humanos.

Insulina: Los primeros reportes de estudios favorables de la utilización de la insulina sobre la función cognitiva fueron utilizando infusiones endovenosas⁵¹, sin embargo, esta vía tenía limitaciones por el riesgo de hipoglucemia y adicionalmente porque el paso de la insulina desde la periferia al SNC es limitado. Los trabajos más recientes con el uso de insulina intranasal para el tratamiento de la EA han mostrado seguridad con su uso y resultados prometedores, el más notable de ellos es el de Craft y col⁵² quienes evaluaron 104 pacientes con DCI o EA en los que se administró insulina intranasal diaria durante 4 meses, y en comparación con placebo, aquellos que recibieron insulina mostraron mejoría significativa de la memoria. A un subgrupo de pacientes se les realizó FDG PET con hallazgos que apoyaron los resultados clínicos, y también biomarcadores en LCR, los cuales no mostraron diferencias entre los grupos de estudio, pero el análisis exploratorio posterior mostró cambios en algunos cocientes.

Debido a estos resultados alentadores de la insulina intranasal a corto plazo, el NIH (National Institutes Health) patrocina un estudio que se está llevando a cabo en la actualidad identificado como: "Study of Nasal Insulin in the Fight Against Forgetfulness" (SNIFF) NCT01767909, donde se evaluará la eficacia de la insulina intranasal administrada a largo plazo (12 meses).

CONCLUSIONES

Varios mecanismos pueden estar involucrados en el acelerado declive cognitivo y desarrollo de EA en los sujetos con IR o DM2, sin embargo, en este escrito solo se revisaron las anormalidades metabólicas y especialmente la IR. Producto de alteraciones en la vía de señalización de la insulina se ocasiona un déficit en la utilización de la glucosa y del metabolismo energético cerebral, favoreciendo procesos inflamatorios y oxidativos que promueven el daño estructural y funcional del cerebro, que unido a la enfermedad microvascular

coexistente, también favorecida por la IR, contribuyen a la expresión neuropatológica de la EA. Afortunadamente se han realizado grandes avances en el diagnóstico de la EA, en gran medida gracias al desarrollo de las neuroimágenes funcionales y de algunos biomarcadores de la enfermedad; apesar de ello, el diagnóstico de EA continúa siendo un desafío, especialmente en manos de los no especialistas en el área o de instituciones que no tengan acceso a los métodos diagnósticos más recientemente incorporados, unido al requerimiento, dada la naturaleza progresiva de la EA, de largos intervalos de tiempo necesarios para demostrar los síntomas y signos de la enfermedad.

La prevención debería ser el manejo ideal de esta patología, sin embargo, el hecho de que varias funciones celulares estén comprometidas, hace pensar que esta orientación será multimodal, prestando atención a los factores de riesgo modificables. En relación a la terapia farmacológica, hay en este momento varios fármacos en evaluación, en especial los aprobados para el control de DM 2 que actúan por el mecanismo de la vía de señalización de la insulina. Sin duda, aún se requieren muchas investigaciones que permitan consolidar los hallazgos hasta ahora encontrados, que finalmente conduzcan a la prevención y tratamiento de esta incapacitante enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia. Abril 2016. Accesado en Junio 2016. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es.
2. Jellinger KA. The neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:97-118.
3. Jorm AF. Risk factors for Alzheimer's disease. In: Burn A, O'Brien J, Ames D. Editors. *Dementia 3° Ed.* USA. 2012.
4. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA* 1997;278:1349-1356.

5. Peters A. The selfish brain: competition for energy resources. *Am J Hum Biol* 2011;23:29-34.
6. Rulifson EJ, Kim SK, Nusse R. Ablation of insulin-producing neurons in flies: growth and diabetic phenotypes. *Science* 2002;296:1118-1120.
7. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farias G, Reyes P, Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:438-447.
8. Heidenreich KA, Zahniser NR, Berhanu P, Brandenburg D, Olefsky JM. Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues. *J Biol Chem* 1983;258:8527-8530.
9. Florant GL, Singer L, Scheurink AJ, Park CR, Richardson RD, Woods SC. Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of marmosets during the summer feeding period. *Physiol Behav* 1991;49:335-338.
10. Brant AM, Jess TJ, Milligan G, Brown CM, Gould GW. Immunological analysis of glucose transporters expressed in different regions of the rat brain and central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:1297-1302.
11. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1326-1334.
12. Kopf SR, Baratti CM. Effects of posttraining administration of insulin on retention of a habituation response in mice: participation of a central cholinergic mechanism. *Neurobiol Learn Mem* 1999;71:50-61.
13. Huang C, You JL, Lee CC, Hsu K. Insulin induces a novel form of postsynaptic mossy fiber long-term depression in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 2003;24:831-841.
14. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science* 2003;302:1710-1711.
15. de la Monte S, Wands J. Alzheimer's disease is type 3 diabetes – evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:1101-1113.
16. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937-1942.
17. Peila R, Rodriguez BL, Launer L. Type 2 diabetes, APO E gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu- Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51:1256-1262.
18. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry* 2010;67:505-512.
19. Whitmer RA. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:373-380.
20. Etienne D, Kraft J, Ganju N, Gomez-Isla T, Gemelli B, Hyman BT, Hedley-White ET, Wands JR, De la Monte SM. Cerebrovascular pathology contributes to the heterogeneity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 1998;1:119-134.
21. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:1065-1071.
22. Schrijvers E, Wittteman J, Sijbrands E, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2010;75:1982-1987.
23. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han HY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest* 2012;122:1316-1338.
24. Son S, Shin HJ, Mook-Jung I. Chapter 3: Insulin resistance and Alzheimer's disease. In: Zimering. Topics in the prevention, treatment and complications in type 2 diabetes. Edited by Mark B. 2011. Accessed May 2016. Available in: <http://www.intechopen.com/books/topics-in-the-prevention-treatment-and-complications-of-type-2-diabetes/insulin-resistance-and-alzheimer-s-disease>
25. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2012;122:1339-1353.
26. Ho L, Qin W, Pompl PN, Xiang Z, Wang J, Zhao Z, Peng Y, Cambareri G, Rocher A, Mobbs CV, Hof PR, Pasinetti GM. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004;18:902-904.
27. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, Klein PS. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid beta peptides. *Nature* 2003;423:435-439
28. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's

- disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
29. Guía de Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento CIE-10: CDI-10. Editorial Médica Panamericana, 2000.
 30. DeKosky ST, Carrillo MC, Phelp C, Knopman D, Petersen RC, Frank R, Schenk D, Masterman D, Siemers ER, Cedarbaum JM, Gold M, Miller DS, Morimoto BH, Khachaturian AS, Mohs RC. Revision of the criteria for Alzheimer's disease: a symposium. *Alzheimers Dement* 2011;7:e1-12.
 31. Trojanowski JQ, Vandeerstichele H, Korecka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter WZ, Weiner MW, Jack CR Jr, Jagust W, Toga AW, Lee VM, Shaw LM. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Update on the biomarker core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Alzheimers Dement* 2010;6:228-230.
 32. Blennow K, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;18:413-417.
 33. Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of their predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 2010;50:193-200.
 34. Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. CSF biomarkers: pinpointing Alzheimer pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2009;1180:28-35.
 35. Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neurosci Ther* 2009;15:358-374.
 36. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, Saunders AM, Hardy J. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:284-289.
 37. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL, Flores VL, Hoogenboom, WS. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes* 2012;61:2375-2379.
 38. Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, Huisman S, Eaton HP, Schneiderman JS, Bolo NR, Simonson DC, Jacobson AM, Kubicki M, Shenton ME, Musen G. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:728-738.
 39. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Plymate SR, Postupna N, Wilkinson CW, Zhang J, Lampe J, Kahn SE, Craft S. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011;68:743-752.
 40. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. A controlled study. *Arch Neurol* 2010;67:71-79.
 41. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, Bielecka A, Liber S, Okopien B. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol Rep* 2010;62:956-965.
 42. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology* 2011;60:910-920.
 43. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak Y-D, Ma T, Thompson RC, Zhao Y, Smith L, Gasparini L, Lu Z, Xu H, Li F-F. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3907-3912.
 44. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis* 2011;24:485-493.
 45. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:916-921.
 46. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:950-958.
 47. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 2006;6:246-254.
 48. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, Craft S, Landreth G,

- Linnamägi Ü, Sawchak S. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:131-146.
49. Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, Ray B, Bailey JA, Holloway HW, Tweedie D, Perry T, Mattson MP, Kapogiannis D, Sambamurti K, Lahiri DK, Greig NH. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1205-1219.
50. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Holscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011;31:6587-6594.
51. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001;74:270-280.
52. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Satoshi M, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69:29-38.

DE LA OBESIDAD A LA DIABETES: LA INSULINO-RESISTENCIA ES UN MECANISMO DE DEFENSA TISULAR Y NO UNA ENFERMEDAD

Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Miguel Aguirre, Gabriela Corzo, Antonio Ferreira, Mayerlim Medina, Aida Souki, Valmore Bermúdez, Clímaco Cano

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 20-28

RESUMEN:

La capacidad de almacenamiento del tejido adiposo es limitada y determinada genéticamente, así, hay individuos delgados con poca capacidad de almacenamiento que tienen marcadores metabólicos alterados (hiperinsulinismo, hiperglucemia, dislipidemia, esteatosis hepática, etc.), y otros sujetos con gran capacidad de almacenamiento que incrementan su peso hasta llegar a obesidad mórbida y sin embargo tienen marcadores metabólicos normales. A medida que el tejido adiposo se va acercando a su máxima capacidad de almacenamiento, el adipocito se va haciendo menos sensible a la insulina, para evitar su muerte por apoptosis debido al acúmulo excesivo de triglicéridos (TG). El grado de insulino-resistencia (IR) del tejido adiposo y el tiempo que dure determina tres situaciones diferentes. Una inicial donde el individuo incrementa su peso. La segunda en la cual el individuo mantiene su peso constante, ya que la cantidad de TG almacenados es igual a la cantidad que se hidrolizan. Y la tercera, cuando la IR es permanente, se desencadena la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que cursa con pérdida de peso y marcadores metabólicos alterados. La IR del tejido adiposo incrementa los ácidos grasos libres circulantes y estos tienen tres destinos: en el tejido hepático se acumulan causando esteatosis; la célula beta pancreática sufre apoptosis y disminuye la síntesis y secreción de insulina; y el músculo esquelético desarrolla IR para protegerse de una acumulación anormal de glucógeno que conllevaría a degeneración y muerte de la célula muscular. En este artículo se explican las modificaciones moleculares que estos órganos utilizan para mantener su indemnidad.

Palabras clave: Insulinorresistencia, obesidad, diabetes, adipocito..

FROM OBESITY TO DIABETES: INSULIN-RESISTANCE IS A DEFENSE MECHANISM AND NOT A DISEASE

ABSTRACT

The storage capacity of adipose tissue is limited and determined genetically, so there are thin people with small storage capacity that have altered metabolic markers (hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia, hepatic steatosis, etc.), and other people with large storage capacity that are able to increase weight until becoming morbidly obese and yet have normal metabolic markers. As adipose tissue approaches its maximum storage capacity, the adipocyte becomes less sensitive to insulin, to avoid death by apoptosis due to excessive accumulation of triglycerides (TG). The degree of insulin resistance (IR) in the adipose tissue and its duration determines three different situations. First of all, the patient increases weight. Second, the patient remains in a constant weight, since the amount of stored TG equals the amount that is hydrolyzed. And finally, when the IR is permanent, Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) develops, causing weight loss and altered metabolic markers. Adipose tissue IR increases circulating free

Artículo recibido en: Septiembre 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Marjorie Villalobos. Email: mvillalobos1380@gmail.com

fatty acids, which have three destinations: liver, where they accumulate causing steatosis; pancreatic beta cell, which undergoes apoptosis and decreases synthesis and secretion of insulin; and skeletal muscle which develops IR to protect itself against an abnormal accumulation of glycogen that would lead to degeneration and death of the muscle cell. This article explains the molecular modifications that these organs use to maintain their indemnity.

Key words: Insulin resistance, obesity, diabetes, adipocyte.

INTRODUCCIÓN

La obesidad ha sido ampliamente estudiada como factor etiológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y ésta última es un conocido factor de riesgo para cardiopatía isquémica, nefropatía, neuropatía y amputaciones no traumáticas^{1,2}. La evolución de la obesidad a la diabetes puede ser rápida en individuos con un incremento discreto de peso pero “metabólicamente enfermos” que muestran en estadios muy tempranos de su alteración ponderal incremento en las concentraciones de triacilglicéridos (TG) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), descenso en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e insulino-resistencia (IR), la cual puede estar compensada o acompañada de alteraciones de la glucemia en rango de prediabetes. Por otro lado, individuos con elevado grado de obesidad pueden tener marcadores metabólicos dentro de límites normales (metabólicamente sanos)². En el presente artículo analizaremos el rol de la IR y los aspectos moleculares que explican tales comportamientos.

La IR ha sido enfocada hasta el momento como una condición patológica y no como un mecanismo de protección de los tejidos insulino-dependientes (tejido adiposo y músculo esquelético), razón por la cual, en la práctica clínica son prescritos frecuentemente medicamentos insulinosensibilizadores como la metformina y las tiazolidinedionas³.

ETAPAS METABÓLICAS DE LA OBE-SIDAD

En la evolución de la obesidad se diferencian tres etapas metabólicas (Fig.1):

- A. Control insulínico.
- B. Control insulínico vs Control contra-insulínico.
- C. Control contra-insulínico.

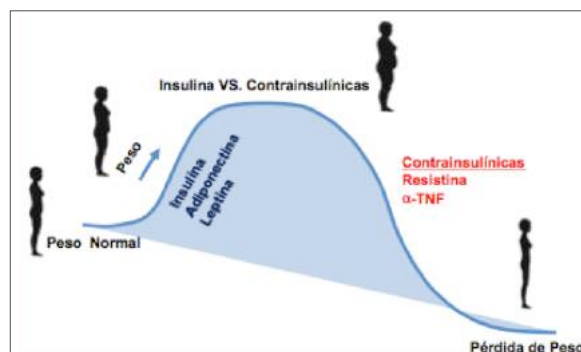


Fig. 1. Fases del incremento del peso corporal.

A. Control insulínico: incremento progresivo del peso corporal

En estado postprandial, la insulina favorece en el tejido hepático la oxidación de la glucosa para obtener energía en forma de ATP y la síntesis de glucógeno como material energético de reserva, para mantener la glucemia en los períodos interprandiales y durante el sueño.

El excedente de glucosa es transformada por el hígado en ácidos grasos (AG) a través de un proceso conocido como *Lipogénesis*. Los ácidos grasos luego son esterificados con el glicerol fosfato proveniente de la glucólisis para formar TG que asociados a la apolipoproteína apoB100, son enviados a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad nacientes (VLDL naciente)⁴ como se observa en la Figura 2.

Una vez en el torrente sanguíneo, las VLDL nacientes interactúan con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que transportan el exceso de colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado (transporte en reversa del colesterol). Las HDL permiten a las VLDL nacientes transformarse en VLDL maduras, ya que les aportan las apolipoproteínas apoCII, apoE y colesterol esterificado (CE)⁵.

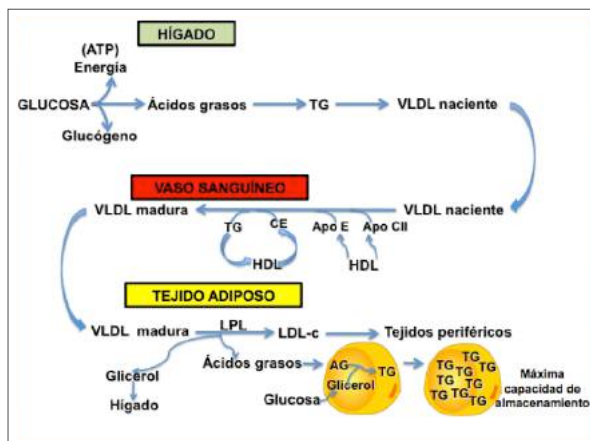


Fig. 2. Metabolismo de hígado y tejido adiposo bajo control insulínico.

Tejido adiposo: Al llegar al tejido adiposo, los TG transportados por las VLDL maduras son hidrolizados por acción de la enzima Lipoproteín Lipasa (LPL) en ácidos grasos y glicerol (la actividad de esta enzima depende de la insulina). El glicerol regresa al hígado, y los ácidos grasos ingresan a los adipocitos, donde son reesterificados con el glicerol fosfato producido dentro del adipocito a partir de la glucosa que ha ingresado a través de los Glut-4 bajo la acción de la insulina.

En esta etapa inicial el peso corporal se incrementa porque los adipocitos se van llenando progresivamente con TG provenientes del hígado hasta alcanzar su máxima capacidad^{4,6}. Esta etapa es una especie de “Luna de Miel”, ya que a pesar del incremento del peso corporal, el individuo es normoinsulínico, normoglucémico y tiene valores de lípidos normales. La duración de la “Luna de Miel” es variable y depende de la capacidad de almacenar que tenga el tejido adiposo (tasa de adipogénesis, lipogénesis, tasa de apoptosis y angiogénesis). Este período dura poco en individuos con poca capacidad de almacenar lípidos, y es prolongada en aquellos con elevada capacidad de almacenaje, jugando un rol fundamental el compartimiento anatómico en el que se acumule el tejido adiposo^{7,8}.

Capacidad de almacenamiento del tejido adiposo: La capacidad de almacenamiento de TG en el tejido adiposo, es determinada genéticamente en función de las posibilidades que tengan los adipocitos de sufrir procesos de hiperplasia e

hipertrofia⁸. Por ejemplo, las tiazolidinedionas mejoran la IR porque inducen la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, lo que produce un aumento en la capacidad de almacenar TG, en otras palabras el control de la glucemia que ocurre por la administración de estos fármacos está asociado a un incremento del peso corporal^{2,8,9} (Figura 3).

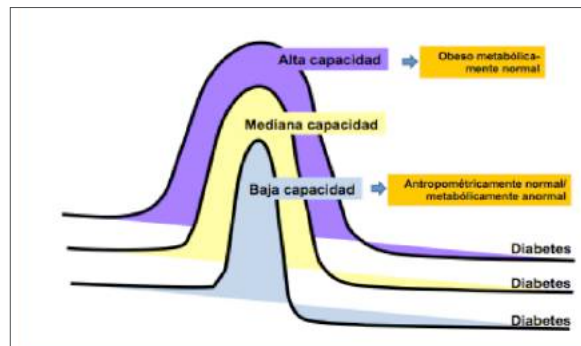


Fig. 3. Capacidad de almacenamiento del tejido adiposo.

Determinantes moleculares en la distribución de la grasa corporal: La adiposidad total así como la distribución de la grasa corporal (androide, ginecoide) influyen sobre el metabolismo sistémico, y sus variaciones pueden aumentar el riesgo de padecer enfermedades metabólicas como diabetes y dislipidemias. Las distintas localizaciones le confieren al tejido adiposo funciones específicas que van más allá del cumplimiento de una función mecánica⁹.

Cerca de 10 a 100 billones de adipocitos blancos se encuentran en los diferentes depósitos anatómicos y cada uno de estos difiere en tamaño desde 10 hasta 200 micras dependiendo de la cantidad de TG que estén almacenados en un momento dado^{9,10}. Cada adipocito a su vez, tiene una morfología y capacidad funcional diferente dependiendo de su localización anatómica. Así, la grasa subcutánea del cuerpo inferior (femoral y glúteo) se asocia a un estado de “salud metabólica” y menor riesgo de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, mientras que la grasa subcutánea y visceral del cuerpo superior (abdominal- central), se asocian directamente con un mayor riesgo de DM2 y dislipidemias. Esto es debido a que existe un mayor número de receptores adrenérgicos en el compartimiento abdominal y por lo tanto esta grasa es más susceptible a la lipólisis^{8,9}.

Adicionalmente, cada depósito varía en su poder de expansión, lo cual depende de la capacidad de sus adipocitos de sufrir hiperplasia e hipertrofia^{9,11}. Normalmente durante el crecimiento, tanto el tamaño como el número de adipocitos se incrementan, sin embargo, este tamaño alcanza un punto “crítico” donde el adipocito no puede crecer más, ocurre entonces el reclutamiento de preadipocitos cuya magnitud dependerá del “pool” de células precursoras de adipocitos disponible (CPA)¹².

Además del reclutamiento de CPA y preadipocitos, el adipocito es sometido a un remodelado o recambio continuo, donde los adipocitos senescentes y disfuncionales son reemplazados por nuevos adipocitos diferenciados, así la vida media de un adipocito subcutáneo es de hasta 10 años^{9,10,13}. Este recambio continuo es necesario, ya que los adipocitos más longevos se tornan disfuncionales perdiendo la sensibilidad a la acción de la insulina y adquiriendo un fenotipo proinflamatorio. Es probable que múltiples factores (hormonales, nutricionales y ambientales) interactúen y varíen de acuerdo al desarrollo y la edad de una persona, llevando a cambios epigenéticos que pueden ser transmitidos de forma generacional, limitando así la capacidad de los adipocitos de expandirse y llevar a cabo un remodelado saludable^{8-10,13}.

Las CPA tienen gran plasticidad y su destino dentro de cada depósito anatómico depende de varios factores: género, hormonas, citocinas, ambiente local. Existen entonces diferentes “tipos” de adipocitos blancos que pueden derivar de diferentes “tipos” de CPA¹⁴. Así, las CPA aisladas del tejido adiposo visceral, se diferencian menos que las aisladas del tejido adiposo subcutáneo.

Se puede inferir entonces que un sujeto “metabólicamente enfermo” va a tener menos CPA, restricción del remodelado de adipocitos, disminución de la hiperplasia y mayor hipertrofia de adipocitos, todo lo cual contribuye a la disfunción metabólica. Por su parte, un obeso “metabólicamente sano” tiene mayor hiperplasia de adipocitos en el depósito subcutáneo abdominal asociado a salud metabólica independientemente del grado de obesidad^{9,14}.

Estudios recientes han establecido que hay tanto factores intrínsecos/genéticos como factores extracelulares y paracrinos, que influyen en la diferenciación de las CPA⁹. Entre los factores genéticos está el código *HOX* (homeobox), donde se encuentran múltiples genes que expresan factores de transcripción encargados de regular el desarrollo embrionario, así como, la distribución de grasa corporal en depósitos anatómicos en relación al género, siendo regulado por un mecanismo de memoria celular. Entre los factores hormonales/paracrinos están aquellos que influyen positivamente en la adipogénesis como las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP), los estrógenos, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y los glucocorticoides, mientras que otros tienen efectos inhibitorios sobre la adipogénesis, como la Gremlin1 (antagonista de la BMP), la testosterona y factores locales como la rigidez de la matriz extracelular (MEC) y la hipoxia/fibrosis del tejido adiposo^{9,15}.

B.- Control insulínico vs control contrain-sulínico

Una vez aclarado lo que ocurre con el peso corporal bajo acción insulínica, veamos lo que sucede cuando el individuo comienza a saturar su capacidad de almacenamiento y desarrolla resistencia a la insulina. Cabe entonces preguntar: ¿en qué tejidos y por qué razón se establece la insulino-resistencia?

La IR se define como la necesidad de concentraciones de insulina en sangre superiores a las fisiológicas para mantener la glucemia en ayunas en concentraciones inferiores a 100 mg/dl¹. Luego de la etapa de la “Luna de Miel” donde todo el metabolismo es aparentemente normal, comienzan los problemas cuando la capacidad de hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos (que está definida genéticamente) se aproxima o alcanza su máximo^{9,11,14}.

Como se observa en la figura 4, el adipocito A que ha alcanzado la capacidad máxima de almacenar TG, si continua forzado por la insulina a almacenar TG de forma indefinida y descontrolada, pasaría

al estadio B, donde las vacuolas de lípidos van desplazando todos los organelos subcelulares del adipocito hasta el punto que ya no habrá espacio físico para ellos, ni para el desempeño de sus funciones, situación que conduce a la degeneración grasa del adipocito y la pérdida de su función (estadio C de la figura 4).

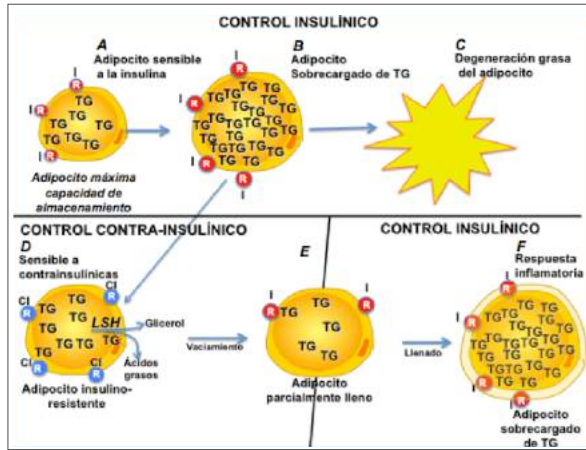


Fig. 4. Control insulínico vs contra-insulínico.

Insulino-resistencia temporal en tejido adiposo:

El tejido adiposo para proteger su integridad se hace *resistente a la insulina* (estadio D), por regulación en baja de los receptores de insulina, y se hace sensible a las hormonas contra-insulínicas (CI): Glucagón, Cortisol, Adrenalina, etc., que activan la enzima Lipasa Sensible a Hormonas (LSH) reguladora de la hidrólisis de TG proceso denominado *Lipólisis*, esto produce un vaciamiento parcial del adipocito enviando a la sangre glicerol y ácidos grasos^{1,3}.

En el estadio E de la figura 4, el adipocito parcialmente lleno tiene espacio para volver a almacenar TG, por lo que vuelve a ser sensible a la insulina que activa la LPL y vuelve a llenarse de TG. Cuando sobrepasa su capacidad de almacenamiento, el adipocito inicia una respuesta inflamatoria al segregar citocinas que atraen células del sistema inmunitario como macrófagos que infiltran el tejido adiposo (estadio F de la figura 4).

Insulino-resistencia continua en tejido adiposo:

De acuerdo a la figura 5, el adipocito que ha sido sobrecargado con TG (estadio A) comienza a sufrir

cambios morfológicos y funcionales (por ejemplo comienza a secretar Resistina), los macrófagos que han infiltrado el tejido graso producen factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF) y otras citocinas proinflamatorias que hacen que el estado de IR sea permanente, ya que todas estas sustancias interfieren con la señalización de la insulina en el adipocito frenando así definitivamente la acumulación de TG (estadio C)^{16,17}. La protección del adipocito de la degeneración grasa se completa con el vaciamiento del adipocito que nuevamente es sensible a las hormonas CI. Para que el adipocito vuelva a llenarse con TG (estadio D), es necesario que ocurra *hiperinsulinemia compensatoria* que pueda vencer el efecto que ejercen el α -TNF y la resistina sobre la acción de la insulina. En este momento, los niveles plasmáticos de TG pueden oscilar entre normales, en el límite superior o moderadamente incrementados, sin embargo, medir AG en esta etapa proporcionaría información valiosa del metabolismo^{18,19}.

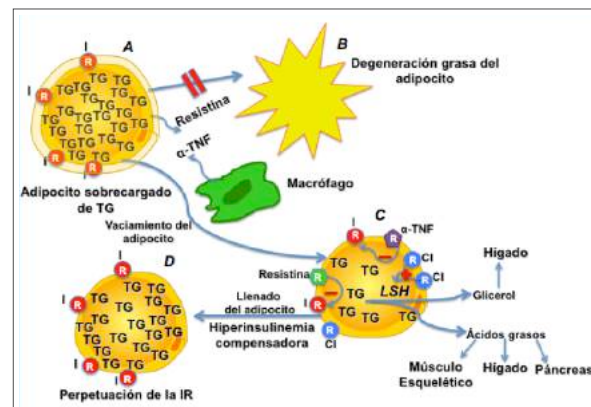


Fig. 5. Perpetuación de la insulino-resistencia en el tejido adiposo.

Efecto de los AG sobre las células beta pancreáticas:

Los AG generados por lipólisis, actúan sobre las células beta pancreáticas (Figura 6, estadio A) estimulando inicialmente la secreción de insulina, pero a largo plazo producen lipotoxicidad mediante la formación de ceramidas, que activan mecanismos de muerte celular en estas células al liberar citocromo C de la mitocondria, que activa las caspasas responsables de la apoptosis de las células beta pancreáticas, y en consecuencia, habrá *disminución de la secreción de insulina y se anula la posibilidad de sostener una hiperinsulinemia compensatoria eficiente*. La

caída en la secreción de insulina, hace más marcado el control de las hormonas contrainsulínicas, con más lipólisis y mayor concentración de AG en sangre que también ejercen efectos sobre el músculo esquelético^{20,21}.

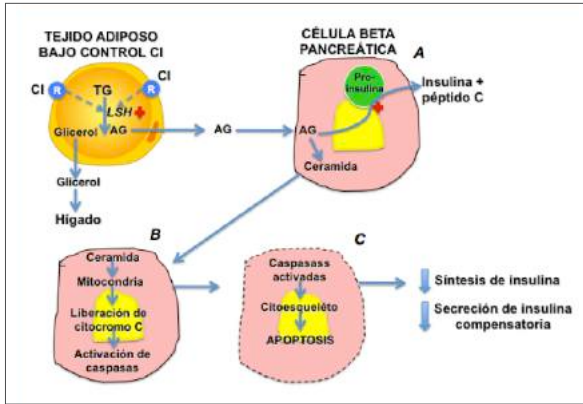


Fig. 6. Célula beta bajo control de ácidos grasos.

Efecto de los AG sobre el músculo esquelético:

Los AG procedentes del tejido adiposo ingresan al músculo esquelético para acumularse como TG (estadio A Figura 7). En este punto se establece una competencia en relación al sustrato que utilizará el músculo como fuente de energía: los AG provenientes de la hidrólisis de TG versus la glucosa proveniente del glucógeno almacenado en el músculo, competencia que ganan los AG ya que la oxidación de una molécula de ácido palmítico (el ácido graso más frecuentemente acumulado) proporciona 129 moles netos de ATP, mientras que la oxidación de un mol de glucosa proporciona solo 36 moles netos de ATP; ante este panorama el glucógeno acumulado en el músculo queda prácticamente intacto situación que se agrava con la falta de actividad física^{18,19,22}.

Si el músculo esquelético permaneciera sensible a la insulina, continuaría captando glucosa (a través de los GLUT4 que se trasladan a la membrana celular una vez que la insulina interactúa con su receptor) para sintetizar glucógeno y los depósitos crecerían de forma descontrolada (Figura 7, estadios B y C), lo que podría conducir a enfermedad por acumulación de glucógeno similar a lo que ocurre en la enfermedad de McArdle o Glucogenosis tipo V (Figura 7 estadio D)²³.

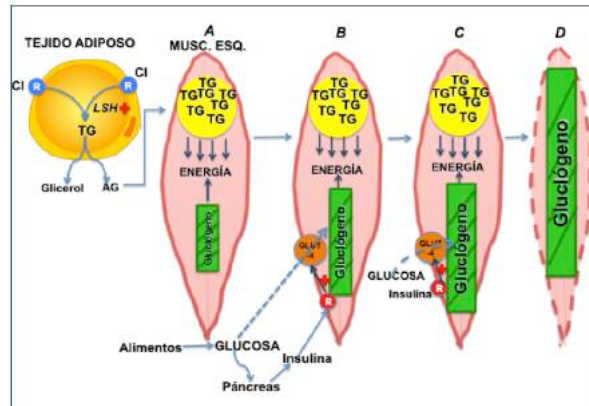


Fig. 7. Músculo esquelético sin protección por IR.

El Músculo Esquelético se protege desarrollando IR:

Para evitar la captación de glucosa sanguínea proveniente de los alimentos y prevenir la acumulación de glucógeno, el músculo esquelético se hace resistente a la insulina por regulación en baja de sus receptores para esta hormona, e interferencia de la señal del complejo Insulina-Receptor mediante inhibición de la fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K) por la síntesis de glucosamina (Figura 8 estadio B)^{1,4,19}.

Consecuencias de la IR en el músculo esquelético:

- Incremento en la glucemia postprandial.
- Glucotoxicidad de la célula beta pancreática.
- Disminución de la hiperinsulinemia compensatoria.
- Aumento del control contrainsulínico del metabolismo.

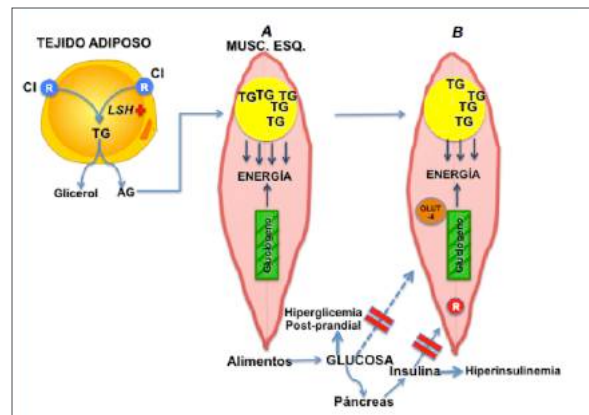


Fig. 8. Músculo esquelético protegido por IR.

El incremento en la glucemia postprandial es consecuencia de la disminución de la capacidad del músculo esquelético para seguir captando glucosa sanguínea proveniente de los alimentos, debido a que sus depósitos de glucógeno continúan total o parcialmente llenos^{20,21,24}. Solo el aumento del gasto energético del músculo mediante actividad física o el desacoplamiento de la cadena respiratoria por drogas como la metformina, disminuyen la IR en el músculo esquelético.

Efecto de la Hiperglucemia sobre las células beta pancreáticas: La glucotoxicidad está asociada a la hiperglucemia postprandial y es consecuencia de un aumento en la entrada de glucosa por los GLUT-2 a la célula beta pancreática. Este exceso de glucosa intracelular disminuye la síntesis y secreción de insulina y las posibilidades de hiperinsulinemia compensatoria, al incrementarse la glicosilación de proteínas como las del retículo endoplásmico y la generación de radicales libres de oxígeno por autoxidación de la glucosa.

C.- CONTROL CONTRAINSULÍNICO

La glucotoxicidad y la lipotoxicidad de la célula beta pancreática terminan conduciendo a apoptosis de la célula beta, afianzando aún más el control contra-insulínico del metabolismo, y al no haber hiperinsulinemia compensatoria, se establece la Diabetes Mellitus, que desde el punto de vista bioquímico, es una patología cuya etiología es la producción descontrolada de glucosa por el hígado a partir de aminoácidos procedentes de la degradación de las proteínas, proceso denominado *Gluconeogénesis*^{1,3,18,20,21,24}. La lipólisis sostenida contribuye a la reducción del peso corporal que acompaña a esta enfermedad.

Efecto de los AG sobre el metabolismo Hepático: A medida que se perpetúa el control contra-insulínico del metabolismo (Figura 9 estadio A), aumenta la cantidad de AG que ingresan al tejido hepático^{18,24}, una vez en el hígado son utilizados a través de dos mecanismos:

- Beta-oxidación

- Reesterificación con glicerol

La beta-oxidación es el proceso a través del cual los ácidos grasos son oxidados a acetil coenzima A (acetil-CoA)^{19,25}, molécula que está asociada a la activación de las enzimas reguladoras de la gluconeogénesis y síntesis de cuerpos cetónicos. La producción excesiva y descontrolada de glucosa hepática perpetúa la hiperglucemia de los pacientes con diabetes.

Otra ruta metabólica de las moléculas de acetil-CoA es la formación de cuerpos cetónicos, que son vertidos al torrente sanguíneo y son utilizados en la producción de energía por tejidos como el muscular y cardíaco. Por su naturaleza ácida, cuando la cantidad de cuerpos cetónicos supera la reserva alcalina del organismo, se produce acidosis metabólica, razón por la cual esta condición implica que el organismo está bajo control de las hormonas contra-insulínicas y que está utilizando los ácidos grasos como fuente de energía en el hígado, en ausencia absoluta o relativa de insulina^{24,29}.

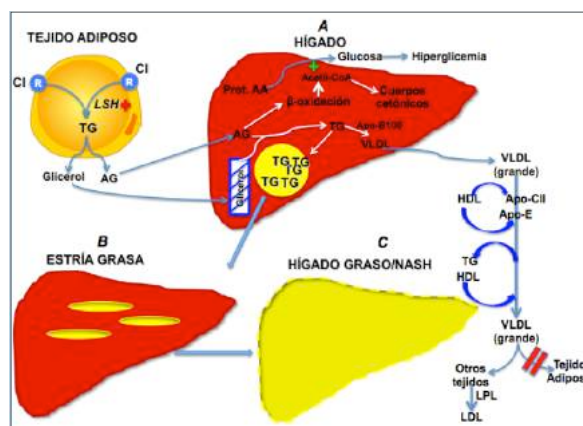


Fig. 9. Hígado bajo control de ácido grasos.

Los AG que no son beta-oxidados por el hígado, son reesterificados con glicerol, unidos a la apoB100 y enviados a la sangre en forma de VLDL grandes, que deben su gran tamaño a la elevada carga de TG y a su contenido de apo CIII, estas son poco metabolizadas por la LPL debido a que la apo CIII es un inhibidor de esta enzima. La acumulación en sangre de estas VLDL grandes sin ser metabolizados sus TG, son

la causa del incremento de los TG plasmáticos en el obeso cuyo metabolismo está bajo control contra-insulínico²⁵⁻²⁷.

Otra característica del obeso bajo control contra-insulínico, son sus bajos niveles de HDL-colesterol, debido a que parte de los TG transportados por las VLDL grandes son intercambiados por CE transportado en las HDL, por la proteína intercambiadora de ésteres de colesterol²⁸.

CONCLUSIONES

La IR es un mecanismo de protección tisular del tejido adiposo y el músculo esquelético, los cuales mediante regulación en baja de los receptores de insulina pueden protegerse de la degeneración grasa y de la degeneración por acúmulo de glucógeno respectivamente; sin embargo, el tejido hepático y las células beta pancreáticas no pueden desarrollar IR y son víctimas del exceso de AG que reciben del tejido adiposo bajo control contra-insulínico sin poder evitar la aparición de hígado graso y esteatosis pancreática con la consecuente apoptosis y reducción en la síntesis y secreción de insulina.

El hígado acumula ácidos grasos en forma de TG de forma indefinida y descontrolada hasta provocar cambios en su morfología, que van desde esteatosis, esteatohepatitis hasta cirrosis. (Figura 9 estadios B y C). El efecto de la insulina sobre la modulación de la gluconeogénesis hepática es secundario al control que ejerce sobre la lipólisis. En presencia de insulina la lipólisis estaría inhibida, la concentración de AG en sangre sería baja y no entrarían a la beta oxidación hepática para producir acetil-CoA, y por lo tanto, la activación de las enzimas de la gluconeogénesis no sería posible²⁶. Este es el verdadero modulador de la respuesta metabólica del hepatocito, lo cual es apoyado por diversos estudios en los cuales, la supresión de elementos de la cascada de señalización insulínica (Akt, Foxo1, etc.), no alteran la inhibición de la gluconeogénesis hepática mediada por insulina³⁰.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-846.

2. Bluher M. Mechanisms in Endocrinology: Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol* 2014;171:R209-R219.

3. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015;64:673-686.

4. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2011;414:799-806.

5. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Ai M. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta* 2011;412:1306-1318.

6. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids* 2014;1841:919-933.

7. Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabetes Res* 2015 Article ID 970375.

8. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:90-100.

9. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1345-1352.

10. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Concha H. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453:783-787.

11. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ* 2012;3:13.

12. Faust IM, Johnson PR, Stern JS, Hirsch J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *Am J Physiol* 1978;235:E279-E286.

13. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:371-376.

14. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med* 2013;34:1-11.

15. Shungin D, Winkler T W, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, Workalemahu T. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 2015;518:186-199.

16. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359:46-47.
17. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab* 2014;40:16-28.
18. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:398-403.
19. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:14-23.
20. Poirout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:351-366.
21. El-Assaad W, Joly E, Barbeau A, Sladek R, Buteau J, Maestre I, Prentki M. Glucolipototoxicity alters lipid partitioning and causes mitochondrial dysfunction, cholesterol, and ceramide deposition and reactive oxygen species production in INS832/13 ss-cells. *Endocrinology* 2010;151:3061-3073.
22. Coen PM, Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Ferrell RE, Toledo FG, Goodpaster BH. Insulin resistance is associated with higher intramyocellular triglycerides in type I but not type II myocytes concomitant with higher ceramide content. *Diabetes* 2010;59:80-88.
23. Nogales-Gadea G, Godfrey R, Santalla A, Coll-Cantí J, Pintos-Morell G, Pinós T, Lucia A. Genes and exercise intolerance: Insights from McArdle disease. *Physiol Genomics* 2016;48:93-100.
24. Kraegen EW, Saha AK, Preston E, Wilks D, Hoy AJ, Cooney GJ, Ruderman NB. Increased malonyl-CoA and diacylglycerol content and reduced AMPK activity accompany insulin resistance induced by glucose infusion in muscle and liver of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E471-E479.
25. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, Madeo F. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab* 2012;15:279-291.
26. Perry RJ, Camporez JPG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, Ruan B. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell* 2015;160:745-758.
27. Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013;52:175-191.
28. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 2013;54:2950-2963.
29. Rosival V. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2015;32:1527-1528.
30. Lu M, Wan M, Leavens KF, Chu Q, Monks BR, Fernandez S, Birnbaum MJ. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. *Nat Med* 2012;18:388-395.

CONSUMO DE YODO, ESTADO NUTRICIONAL Y SITUACIÓN SOCIOECONÓMICA EN DOS COMUNIDADES CON DIFERENTE ALTITUD SOBRE EL NIVEL DEL MAR

Gladys Bastardo¹, Yurimay Quintero¹, Coromoto Angarita¹, Carmen Acero¹, Orgleis Barrera¹, Gabriel Castañeda¹, Alejandro Carrero², José Gregorio Rivas³

¹Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. ²Grupo de Investigación y Análisis Químico, Industrial y Agropecuario (LIAQIA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. ³Grupo de Investigación en Bioquímica y Nutrición, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 29-40

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el consumo de yodo, el estado nutricional y la situación socioeconómica en escolares de Nueva Bolivia y El Playón, dos zonas andinas con diferente altitud sobre el nivel del mar del Estado Mérida, Venezuela.

Métodos: Estudio de corte transversal. Participaron 162 escolares. Se determinaron la hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L), triyodotironina libre (T3L) séricas y la cantidad de yodo en la sal. La evaluación dietética se realizó mediante una encuesta de frecuencia semicuantitativa semanal, y los aspectos socioeconómicos por el indicador de pobreza por necesidades básicas.

Resultados: El Playón (25,61%) reportó los más altos índices de pobreza extrema. Predominó el estado nutricional normal (75,8% Nueva Bolivia y 78,51% el Playón), los escolares de El Playón presentaron mayores índices de déficit (15,09% vs 12,04% en Nueva Bolivia), sin embargo el sobrepeso estuvo presente (11,05% Nueva Bolivia y 7,32% el Playón). No hubo relación estadística entre las hormonas y el consumo de sal. La sal comercial no presentó la cantidad de yodo recomendado (40 a 70 ppm). El patrón de consumo de alimentos fue monótono, el yodo en la dieta fue bajo en ambas comunidades, Nueva Bolivia 38,90 µg/día y en El Playón de 34,27 µg/día. No hubo asociación de estas variables con la altitud geográfica.

Conclusión: El consumo de yodo no satisface la ingesta recomendada de 120 µg/día y se demuestra un aporte insuficiente de yodo en algunas marcas de sal. La comunidad de El Playón presentó los más altos índices de pobreza extrema. Hubo predominio del estado nutricional normal. Es perentorio que se cumpla el monitoreo y la vigilancia del programa de yodación de la sal.

Palabras claves: Hormonas tiroideas, consumo de sal yodada, altitud sobre el nivel del mar, estado nutricional, aspectos socioeconómicos.

IODINE INTAKE, NUTRITIONAL AND SOCIOECONOMIC STATUS OF TWO COMMUNITIES WITH DIFFERENT ALTITUDE ABOVE SEA LEVEL

ABSTRACT

Objective: To evaluate iodine intake, nutritional, and socioeconomic status in schoolchildren from Nueva Bolivia and El Playón, two Andean zones with different altitude above sea level from Merida State, Venezuela.

Artículo recibido en: Marzo 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Gladys Bastardo. Email: gladyselena2002@yahoo.com

Methods: Cross-sectional study. One-hundred and sixty two schoolchildren participated. Serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4L), free triiodothyronine (T3L), and the amount of iodine in the salt were determined. Dietary assessment was performed using a weekly semi-quantitative frequency survey, and socioeconomic aspects by the poverty indicator for basic needs.

Results: As for the indicator of extreme poverty, El Playón (25.61%) reported the highest rate. Normal nutritional status predominated (75.8% Nueva Bolivia and 78.51% El Playón). The schoolchildren in El Playón presented higher rates of deficit (15.09%) compared to Nueva Bolivia (12.04%). The overweight was present (11.05% Nueva Bolivia and 7.32% El Playón). There was no statistical relationship between hormones and salt intake. Commercial salt did not provide the recommended amount of iodine (40 to 70 ppm), being the children from El Playón the most disadvantaged. The food consumption pattern was monotonous; iodine in diet was low in both communities, Nueva Bolivia 38.90 µg/day and El Playón 34.27 µg/day. There was no association of these variables with the geographical altitude.

Conclusion: Consumption of iodine does not meet the recommended 120 µg /day intake. El Playón community had the highest rates of extreme poverty. There was a predominance of normal nutritional status. It is imperative that monitoring and surveillance of the salt iodization program is carried out.

Keywords: Thyroid hormones, iodized salt consumption, altitude above sea level, nutritional status, socioeconomic status.

INTRODUCCIÓN

Las carencias nutricionales de yodo son consideradas como un problema de salud pública latente en 54 países del mundo, presentándose en formas leves en Europa continental y en países industrializados, mientras que en países con economías extremas las cifras son altas. En el continente americano, los problemas carenciales de yodo se han controlado en gran parte de los Estados Unidos y Canadá, sin embargo estas deficiencias aún se encuentran presentes en muchos países de América Latina, incluyendo Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú¹. Sin embargo, la región de América muestra la menor prevalencia del problema, gracias a los esfuerzos de los programas de yodación de la sal². Actualmente se estima que un 29% de la población mundial que habita en unos 130 países aproximadamente, viven en extensas zonas pobres en yodo³.

El yodo, es un nutriente esencial para la formación de las hormonas tiroideas, necesarias a su vez, para el crecimiento y desarrollo normal, y el funcionamiento del organismo, por consiguiente una dieta deficiente de yodo se asocia con un amplio espectro de enfermedades conocidas como Desórdenes por Deficiencia de Yodo (DDY), que incluyen retardo en el crecimiento, bocio, retardo mental,

cretinismo, anormalidades motores, hipotiroidismo, sordomudez, abortos, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. De allí, que la carencia de este micronutriente esencial que no puede ser sintetizado por el organismo, es considerada actualmente como la causa prevenible más importante de DDY⁴.

El bocio endémico constituye una enfermedad crónica de fácil prevención y control, es un serio problema de salud pública mundial, estimándose que alrededor de 650 millones de personas tienen bocio, 43 millones padecen de cretinismo endémico y 1.570 millones están en riesgo de padecer esta enfermedad por vivir en áreas que presentan carencias nutricionales de yodo⁴. En Venezuela, específicamente la región de los Andes es el área donde ha existido la mayor prevalencia⁵ el problema ha sido agudo en los estados Barinas, Apure, Lara, Portuguesa, Táchira, Mérida y Trujillo⁶.

La fortificación con yodo en la sal destinada al consumo humano y animal, constituye la principal estrategia recomendada por Organización Mundial de Salud (OMS)⁷ para el control de la insuficiencia o deficiencia de este mineral, por tratarse de la medida más práctica, efectiva y de menor costo. Venezuela llevó a cabo esta estrategia según el Decreto Presidencial N° 657 del año 1966, el

estado asumió la responsabilidad de implementar el control y la vigilancia de la adición de yodo a la sal de consumo humano y animal⁸. La normativa nacional venezolana establece que la concentración de yodo agregado a la sal para consumo humano debe estar comprendida entre un mínimo de 40 ppm y un máximo de 70 ppm o 40 a 70 mg/kg (Comisión Venezolana de Normas Industriales COVENIN, 179:1995)⁸.

Los estudios revelan que la concentración de yodo en el agua de consumo es buen indicador del contenido de yodo en los suelos⁹. Existe una pérdida continua de yodo del suelo secundaria a la erosión, a inundaciones, a consumo de pastos en exceso y tala de árboles¹⁰. Por todos estos factores se presentan grandes variaciones del contenido de yodo en la tierra^{11,12}. Se ha demostrado que la ubicación geográfica y geológica son factores etiológicos determinantes de la deficiencia del micronutriente en la población. A mayor altitud el cuerpo sufre cambios corporales debidos a la menor presión del aire, cantidad de oxígeno y temperatura. Estos originan cambios en la tasa metabólica donde las hormonas tiroideas participan en el aumento de oxígeno, mientras que por respuesta a la temperatura la actividad de las hormonas es modificada, especialmente al frío, para mantener la temperatura adecuada mediante la producción del ATP. La carencia de yodo en los suelos es un fenómeno geológico natural determinado por la altitud geográfica. El suelo de las montañas es pobre en yodo, debido al efecto de fuertes lluvias^{13,14}.

La fuente de yodo más importante es la sal yodada, son pocos los alimentos que aportan el nutriente, los marinos, los huevos, los enlatados, los encurtidos y embutidos o productos cárnicos, y los productos de panadería. No existen en el país estudios sobre el contenido de yodo en alimentos, sólo datos del agua en ciertas regiones y de la sal para consumo humano. Se conoce que la técnica culinaria afecta en forma negativa el yodo del alimento, así el pescado frito pierde 20%, asado 23% y hervido 58% de su contenido de yodo^{15,16}. Otro aspecto son las interrelaciones metabólicas de los elementos contenidos en los alimentos,

el consumo de los derivados de la soya que contienen isoflavonas (denesteína y daidzeína) inhiben la peroxidasa tiroidea, disminuyendo la disponibilidad del yodo. El perclorato, presente en los alimentos que se producen naturalmente en los ambientes áridos y con los fertilizantes solubles en el agua, también afecta la disponibilidad del yodo. Otros compuestos como los tiocianatos presentes en los alimentos provienen de la aplicación de herbicidas, plaguicidas y rodenticidas, también pueden afectar la disponibilidad del yodo¹⁷.

Determinados alimentos tienen propiedades bociógenas sobre todo aquéllos que forman parte del género Brassica, entre ellos destacan el col, rutabaga, casava, coliflor, nabo, yuca, millo, maíz, berza, boniato, colza, grelo, rábano, berro soja, colza, mijo y cacahuets; en este grupo, algunos alimentos como la soja, la colza, el mijo, las nueces y el maní, actúan inhibiendo la captación de yodo¹⁸⁻²⁰.

Las recomendaciones para el consumo de yodo son 50 µg/día para menores de 1 año, 70 µg/día al año de edad, 90 µg/día preescolares (2-6 años), 120 µg/día escolares (7-12 años), 150 µg/día mayores de 12 años y 200 µg/día para mujeres durante la gestación y lactancia²¹.

Investigaciones actuales demuestran que existe déficit de yodo en la sal comercial en el país, como se evidenció en las plantas procesadoras en el estado Zulia²²; este estudio mostró en tres plantas procesadoras de sal, que una sola planta fue absolutamente confiable para la mínima y la máxima concentración de yodo (40 ppm-70 ppm), mientras que las 2 plantas restantes resultaron menos confiables, por la variabilidad de las concentraciones mínimas y máximas. Resultados similares se han reportado en otros países como es el caso de Bolivia, donde se evidenció que la gran mayoría de la sal de cocina expendida en los diferentes puestos de venta de la ciudad de Monteagudo, está siendo comercializada con muy baja concentración de yodo, fuera de los parámetros establecidos²³. Similares hechos se han demostrado en otros trabajos donde señalan que la mitad de las sales analizadas no aportan el

nutriente en cantidades adecuadas²⁴.

La región andina en Venezuela, por sus características geológicas, es considerada en riesgo para la carencia nutricional de yodo, sin embargo se realiza vigilancia periódica en la zona; así lo reveló un estudio en los estados Táchira, Mérida y Trujillo, que reportó el estado nutricional del yodo en escolares, resultando con medianas de yoduria de 200 µg/l; 180 µg/l y 153 µg/l, respectivamente²⁵.

La presente investigación se realizó en escolares de dos zonas andinas con diferente altitud sobre el nivel del mar en el Estado Mérida, la comunidad de El Playón (Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida), ubicado en la zona del Valle del Mocotíes y Nueva Bolivia (Municipio Tulio Febres Cordero, Estado Mérida), ubicado en la zona Panamericana. Se determinaron el consumo de yodo, los aspectos socioeconómicos y la situación nutricional de los escolares y su relación con el consumo de sal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Estudio epidemiológico de corte transversal de prevalencia, realizado en dos comunidades con diferentes niveles de altitud, El Playón a 2.265 metros sobre el nivel del mar y Nueva Bolivia a 70 metros sobre el nivel del mar.

La investigación se llevó a cabo en niños escolares pertenecientes a cada comunidad en edades comprendidas entre los 7 y 11 años, se les solicitó consentimiento y participación voluntaria e informada del estudio garantizándose la confidencialidad de la información, acorde con las normas éticas nacionales e internacionales.

Procedimiento y Métodos: Del total de escolares (n=180), pertenecientes a ambas comunidades, participaron 162 en el presente estudio, a cada uno de ellos se les determinó en muestra sanguínea la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH), la tiroxina libre (T4L) y la triyodotironina libre (T3L) a través de la Técnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay); la determinación de las hormonas se realizó en el laboratorio del CEPRAMED, IAHULA, Mérida, Venezuela. Ade-

más, a cada uno de los escolares se le suministró una bolsa con cierre hermético con la finalidad de que trasladaran de sus hogares una muestra de la sal de consumo diario, recolectándose tres marcas comerciales, que se clasificaron en tipo 1, 2 y 3. Se determinó la presencia de yodo en la sal a través de la técnica AOAC 925:56⁸, en el Laboratorio de Composición y Tecnología de Alimentos, Escuela de Nutrición y Dietética. ULA; esta técnica, es una determinación cuantitativa de yodo presente como yodato en sal fortificada. El principio de este método es que el yodo elemental en medio ácido se libera del yodato por acción del yoduro. El yodo liberado se titula con una solución de Tiosulfato de Sodio 0.005N, en la que se adiciona una solución indicadora de almidón al 1% cerca al punto de equivalencia (cuando el yodo liberado amarillo intenso se torna pálido). El punto de equivalencia se observa cuando la muestra analizada pasa de azul oscuro a incolora. Por este método se analizaron todas las muestras positivas por triplicado, sin importar las concentraciones.

Los datos socioeconómicos del hogar, se determinaron a través del método de necesidades básicas insatisfechas (NBI) de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL)²⁶; a través del método se determinan cinco indicadores de necesidades básicas del hogar: asistencia escolar, condiciones de la vivienda (estructurales y de servicios), educación del jefe de familia, dependencia de los ocupados. Para efectos de medición, se definieron las siguientes variables: inasistencia escolar, hacinamiento crítico, vivienda inadecuada, carencia de servicios básicos, alta dependencia económica. Para la clasificación del nivel de pobreza según este método se consideró hogar pobre, si presenta al menos uno de los cinco indicadores asociados a carencias, y hogar pobre extremo si presenta dos o más indicadores.

Se constató el consumo de alimentos ricos en yodo; los datos de la dieta se obtuvieron mediante una encuesta de frecuencia semicuantitativa semanal de consumo de alimentos, en la cual se elaboró un listado de los alimentos considerando el aporte de yodo en la dieta. La frecuencia de consumo se clasificó en: Nunca: 0 veces por semana; Baja: 1

a 2 veces; Media: 3 a 4 veces, Alta: 5 a 6 veces; Muy alta: 7 veces o más a la semana. Los cálculos de energía y nutrientes se realizaron por la tabla de composición de alimentos para Venezuela programa computarizado²⁷. Como criterio de clasificación actual se consideró una ingesta de energía en promedio para ambos sexos de 1891 ± 65 Kcal por día. Para tener una apreciación más objetiva del riesgo de consumo inadecuado en la dieta, se tomó el porcentaje de adecuación clasificándose para energía y macro nutrientes en ingesta por exceso $>105\%$, ingesta adecuada $95-105\%$ ingesta por déficit $<95\%$. Para micronutrientes como el yodo las recomendaciones nutricionales en escolares son de $120 \mu\text{g}/\text{día}$, considerándose una ingesta por exceso $>115\%$, ingesta adecuada $85-115\%$ e ingesta por déficit $<85\%$.

La evaluación nutricional antropométrica fue realizada considerando las variables edad (E), peso (P) y talla (T), determinadas a través de las técnicas establecidas por el programa biológico internacional. Se realizó la clasificación del estado nutricional utilizando las gráficas para la evaluación nutricional antropométrica en el primer nivel de atención en salud, INN (2007)²⁹, a través de los indicadores peso/talla y talla/edad para los niños de dos a nueve años e índice de

masa corporal para los niños de diez a diecinueve años, estableciéndose la clasificación del estado nutricional en: sobre la norma, normal y bajo la norma.

Análisis Estadístico: Para el procesamiento de los datos se trabajó con el programa SPSS versión 17.0. Se analizó la posible asociación entre los niveles séricos de hormonas tiroideas, consumo de sal yodada y el patrón de consumo de alimentos. Las diferencias estadísticas se estudiaron con chi cuadrado para variables categóricas y t de student para variables cuantitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los resultados arrojados en esta investigación demostraron que en relación a las NBI, en la comunidad de Nueva Bolivia los hogares de los escolares presentaron el mayor porcentaje ($66,93\%$) de NBI en comparación con los de El Playón ($42,18\%$), sin embargo en cuanto al indicador de pobreza extrema la comunidad de El Playón presentó los más altos valores ($25,61\%$), no encontrándose diferencias significativas en estos resultados (Figura 1).

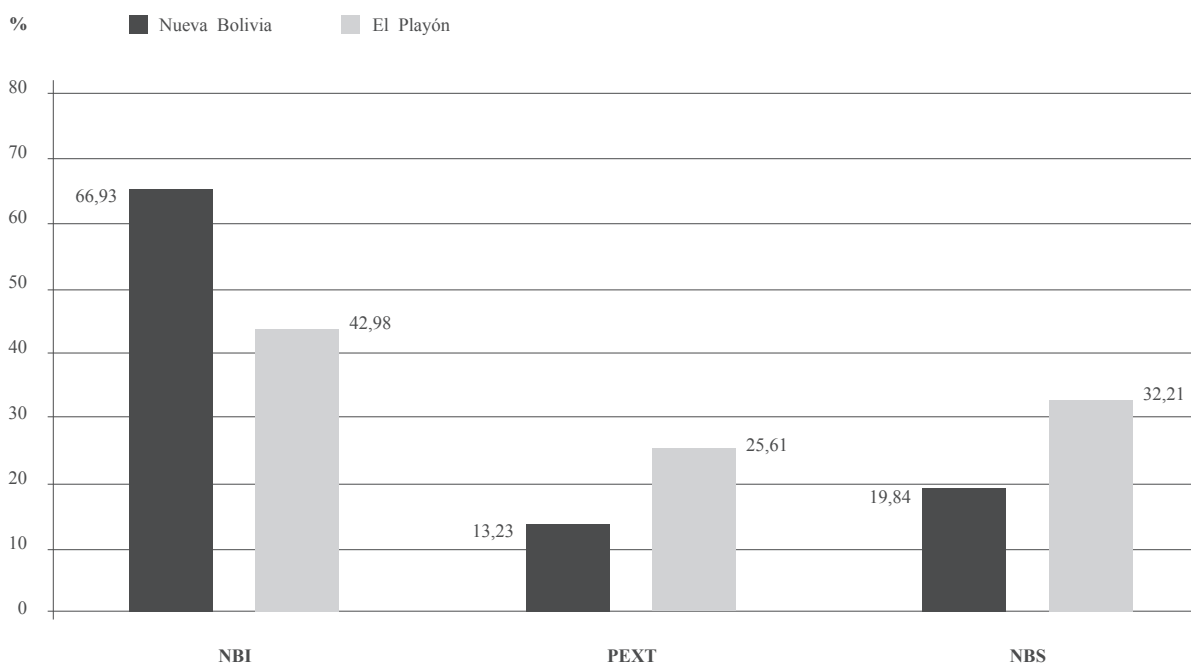


Fig. 1. Indicador de necesidades básicas insatisfechas (NBI) para ambas comunidades. PEXT: pobreza extrema; NBS: necesidades básicas satisfechas. Porcentajes.

En el análisis del estado nutricional, cabe destacar que en ambas comunidades, existió predominio del estado nutricional normal (75,8% Nueva Bolivia y 78,51% El Playón), sin embargo, en cuanto al déficit nutricional los escolares de El Playón presentaron los más elevados índices (15,09%) con respecto a Nueva Bolivia (12,04%), no obstante el problema del sobrepeso está latente en ambas comunidades (11,05% Nueva Bolivia y 7,32% El Playón) (Figura 2).

En cuanto a la comparación de las hormonas determinadas por edades, se apreció para todas las edades estudiadas, desde los 7 a 11 años, que las hormonas tiroideas TSH, T3L y T4L, se encontraron dentro de los valores esperados

(Tabla 1). En el análisis de los niveles de yodación de la sal de consumo en los hogares y su relación con la edad, se evidenció que en el caso de los niños de 7 años de la comunidad de Nueva Bolivia, las muestras de sal estaban por debajo de los valores óptimos, así como los niños de 8, 9 y 11 años de la comunidad de El Playón, siendo el grupo de 11 años el más afectado (Figura 3).

Otro aspecto importante a destacar en las comunidades andinas evaluadas es el análisis de los valores hormonales y su correspondencia con las marcas de sal consumidas, donde se apreció que no hubo relación estadística importante, sin embargo, es notorio señalar que una de las marcas comerciales de sal consumidas por los niños para

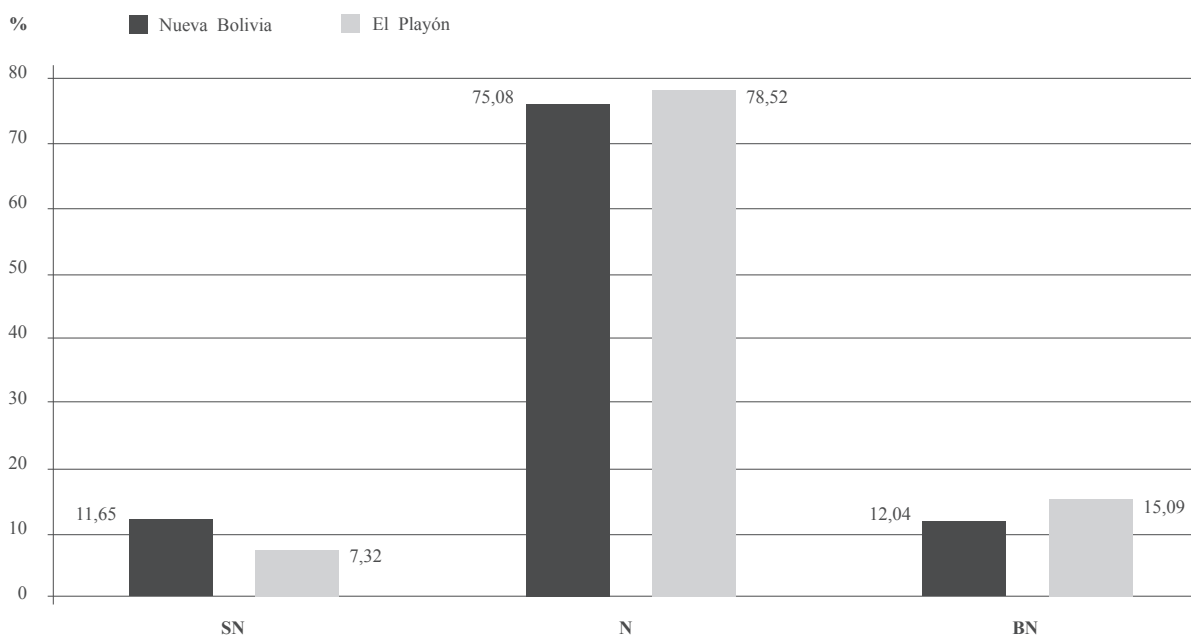


Fig. 2. Estado nutricional de los escolares (SN: sobre la norma; N: Normal; BN: bajo la norma) según procedencia. Porcentajes.

Tabla I. Valores promedios y desviación estándar de TSH, T3L y T4L en los escolares estudiados según edad y procedencia.

Comunidad	Nueva Bolivia			El Playón		
	TSH	T3	T4	TSH	T3	T4
7	2,94	3,22	1,51	3,27	3,13	1,53
8	2,32	3,12	1,65	2,65	2,96	1,54
9	2,62	2,83	1,46	2,05	3,42	1,98
10	3,17	3,29	1,57	1,77	3,05	1,34
11	2,41	2,49	1,18	2,14	2,66	1,48
x Total	2,69	2,99	1,47	2,37	3,04	1,57
DE Total	0,32	0,32	0,17	0,59	0,27	0,24

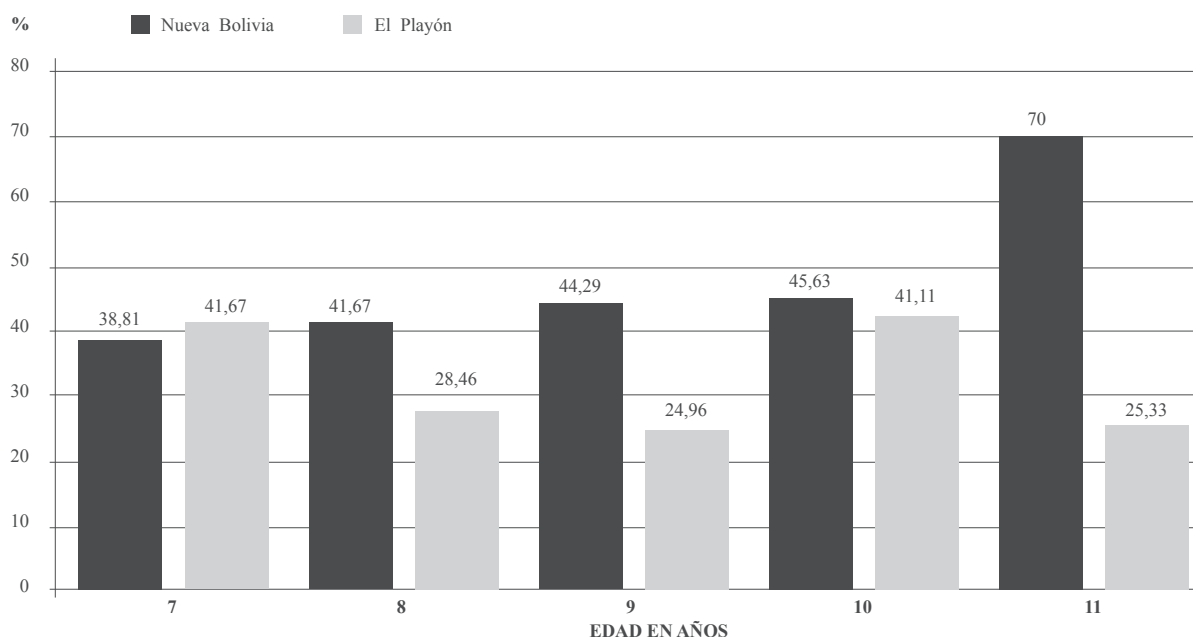


Fig. 3. Presencia de yodo en la sal de consumo según edad y procedencia. Porcentaje

ambas comunidades no presentó la cantidad de sal yodada recomendada (de 40 a 70 ppm) marca de sal N° 1.

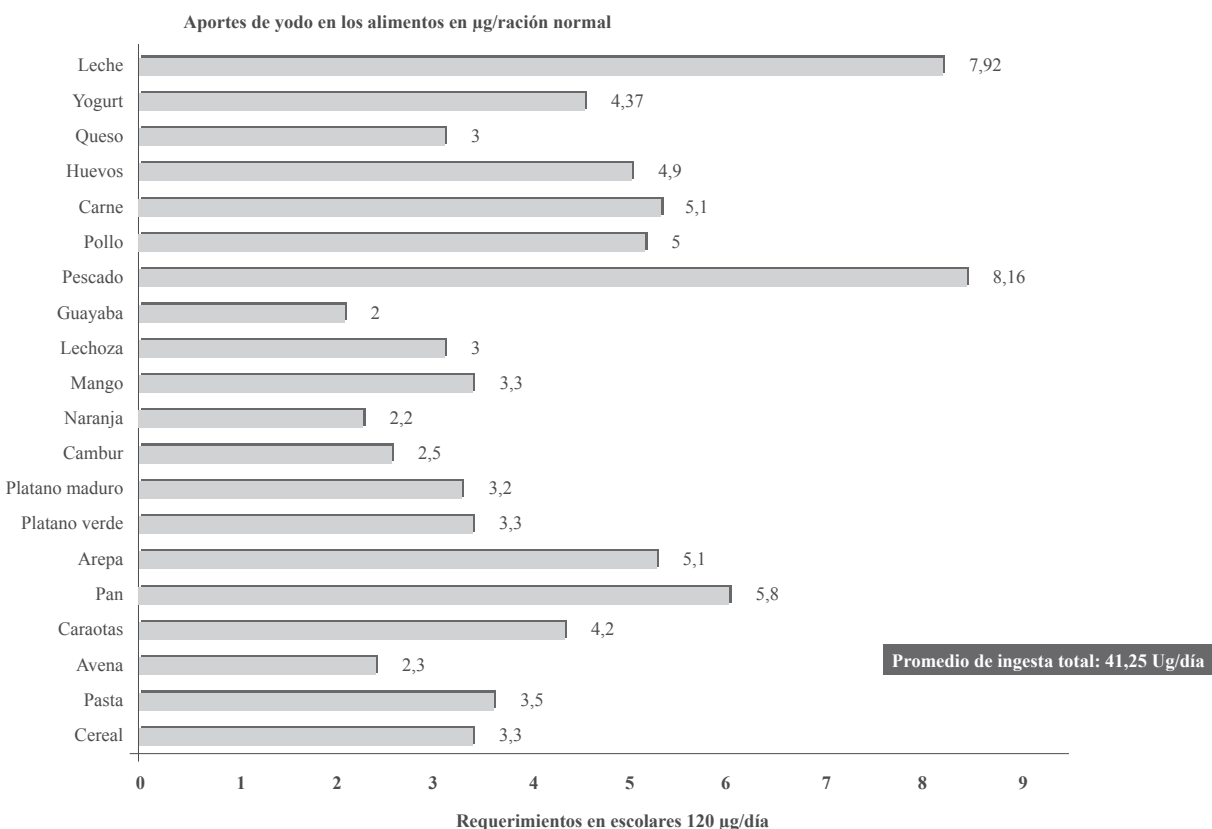
El análisis del patrón alimentario de consumo para Nueva Bolivia estuvo constituido por 22 alimentos, mientras que en El Playón solo por 18 alimentos. Se destaca que en Nueva Bolivia el consumo de leche es de 4 veces por semana y el yogurt y queso solo 3 veces por semana. Los productos cárnicos, carne, pollo y pescado, 2, 3, y 1 vez por semana respectivamente. Predominó además el consumo de frutas, representadas por guayaba, lechosa, naranja y cambur (3 veces por semana) y el mango 1 vez por semana. No estuvo presente el consumo de hortalizas. En cuanto al grupo de los tubérculos, se consumió el plátano verde y maduro 3 veces por semana. Dentro del grupo de los cereales, la arepa de maíz se consumió diariamente (7 veces por semana), pan de trigo, avena y cereal tipo hojuelas de maíz, tuvo una frecuencia baja (3 veces por semana), la pasta 1 vez por semana. Las leguminosas como la caraota solo 1 vez por semana. Llama la atención en los escolares el consumo diario de café, 7 veces por semana y las bebidas gaseosas 3 veces por semana. Similar patrón de consumo muestra la comunidad de El Playón, diferenciándose en que en la dieta no se consume el pescado, de

igual manera se evidenció poca variedad en el consumo de frutas (guayaba, lechosa y cambur). Se evidenció el consumo diario de café y no estuvo presente el consumo de bebidas gaseosas. En relación a las calorías aportadas, la comunidad de Nueva Bolivia reportó en promedio 2086 Kcal totales, una adecuación de 110%, por exceso, mientras que la comunidad de El Playón 1840 Kcal totales (adecuación normal)³⁰.

El consumo de yodo en la dieta fue bajo, mientras que el consumo sal fue adecuado, solo que la cantidad de ppm de yodo en la sal no cumplía con las normas establecidas por COVENIN; Nueva Bolivia reportó un consumo de yodo en promedio de 38,9 $\mu\text{g}/\text{día}$ y la comunidad de El Playón de 34,27 $\mu\text{g}/\text{día}$, con una media de 41,25 $\mu\text{g}/\text{día}$ para ambas comunidades, lo cual no satisface la ingesta recomendada (120 $\mu\text{g}/\text{día}$) (Figura 4).

DISCUSIÓN

En la última década, la deficiencia de yodo ha disminuido sustancialmente, según los informes de la OMS, sin embargo, continúa siendo un problema de salud pública³¹. Desde el año 2003 al 2011, el número de países con deficiencia de yodo disminuyó de 54 países a 32, y el número de países con adecuada ingesta de yodo se incrementó

Fig 4. Promedio de aportes de yodo en la dieta para ambas comunidades

de 67 a 105. El 71% de la población tenía acceso a la sal yodada, cifra que denota un incremento con respecto a 1990, que fue aproximadamente 20%. Sin embargo, las mayores proporciones de niños con deficiencia de yodo estaban en el Mediterráneo Oriental (46,6%), Europa (44,2%) y las regiones de África (40,4%)³². Se estima a nivel mundial que la deficiencia de yodo está presente en 241 millones de escolares evaluados por la concentración de yodo en orina. La deficiencia de yodo aún está presente en el 50% de Europa occidental, la padecen países marginales como Sur de Asia y África, Sub Sahariana, así como también, en los industrializados, como Estado Unidos de Norteamérica y Australia, como consecuencia de la reducción de yodo en los lácteos y debido al menor uso de los yodóforos³³. El problema ha resurgido, pese a que la población Norte Americana es “suficiente” en yodo. En países como la República de Irlanda y en el Reino Unido, también existen grupos vulnerables al problema, las embarazadas y los niños³⁸.

Los países de América han realizado esfuerzos para disminuir los DDY, al menos el 80% de la sal que se consume es yodada, aunque Guatemala, República Dominicana y Haití mantienen yodurias por debajo de lo suficiente³³.

En Cuba, los DDY se diagnosticaron por primera vez a mediados de los años sesenta con alta prevalencia de bocio endémico con mayores tasas en las áreas montañosas. Recientemente a través de la excreción urinaria de yodo y la prevalencia de bocio se ha evidenciado que ha dejado de ser un problema de salud poblacional en los estratos urbano y rural, atribuible a un adecuado proceso de yodación de la sal. Sin embargo, aún se observa una alta prevalencia de bocio en la zona montañosa de Cuba^{34,35}.

Por otra parte, la ingesta de yodo es mayor de lo recomendado en 34 países, contribuyendo al riesgo de hipertiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune. Todos los países se han preocupado

por el monitoreo del yodo en la sal, pero el estado nutricional del yodo en la población aun reporta deficiencia, tal vez ha habido descuido en la vigilancia del programa^{34,35}. En Venezuela, la fortificación de yodo a la sal para consumo humano está normada según acuerdo a las recomendaciones establecidas por la OMS. A pesar de este esfuerzo de yodación de la sal, los problemas por DDY están presentes en la población venezolana, específicamente en la región Andina^{4,5}.

Al estudiar el indicador de NBI, como método directo más utilizado en América latina y el Caribe para medir la pobreza en hogares, el cual señala que aquellos hogares que no logran reunir, en forma relativamente estable, los recursos necesarios para satisfacer las necesidades básicas de sus miembros²⁶ son considerados pobres²⁶, se apreció en esta investigación que en la comunidad de El Playón, donde se reportaron los más altos índices de déficit nutricional en los escolares, también fue más frecuente la presencia de pobreza extrema. La pobreza, es conocida como un síndrome situacional en el que se asocia el infra consumo, la desnutrición y las precarias condiciones de vivienda, bajo nivel educativo lo que afecta considerablemente el consumo alimentario.

Los resultados arrojados en esta investigación son similares a los encontrados en México, donde describen que el grado de marginación de las localidades estudiadas se asoció con la menor concentración de yodo en la sal, y reportan que a mayor grado de marginación en las localidades rurales, menor fue la concentración de yodo. No observaron el fenómeno en las localidades urbanas, donde los niños obtienen el yodo de otras fuentes. Estos resultados pudieran explicarse a que habitan en zonas húmedas, a malas prácticas de conservación de la sal y un limitado consumo de alimentos que son fuentes naturales de yodo³⁶.

Nuestros resultados mostraron que el contenido de yodo en la sal de consumo varía significativamente entre marcas y tipos de sal, se evidenció que las muestras de sal estaban por debajo de los valores óptimos exigidos, siendo El Playón, la más desfavorecida; esto pudiera explicarse por las

condiciones ambientales, relacionadas con la humedad relativa y la temperatura^{10,12}, factores que deterioran el yodo en la sal, ya que es necesaria la conservación de la sal a temperatura ambiente y controlada por un tiempo menor o igual a seis meses, para evitar cambios en las concentraciones mínimas y máximas de yodo²².

Estos resultados pueden ser considerados un factor de riesgo para que los escolares puedan desarrollar DDY, pues la sal comercial no cumplió con lo exigido en la normativa COVENIN; estos hechos son idénticos a los reportados en el estado Zulia, en tres plantas procesadoras de sal, donde solamente una planta es absolutamente confiable para la mínima y la máxima concentración de yodo (40 ppm-70 ppm), mientras que las restantes 2 plantas resultaron menos confiables, por la variabilidad de las concentraciones mínimas y máximas y en consecuencia, refieren ser menos estables y más heterogéneas²². De igual manera en México, únicamente el 59,3% de las muestras cumplían con el rango de yodo establecido en la norma oficial mexicana (30±10 ppm) y cerca del 20% de ellas no contenían la cantidad mínima recomendada por la OMS (>15 ppm de yodo); en ese estudio se evidenció que las muestras de sal provenientes de climas húmedos presentaban menores concentraciones de yodo³⁶, situación que corrobora que la humedad relativa y la temperatura afecta la yodación de la sal, como se apreció en la comunidad de El Playón ya que la misma es una zona de prados y valles de clima fresco con humedad relativamente alta, ubicada a 2.359 metros sobre el nivel del mar.

Por otra parte, estudios refieren que niños en edad escolar que viven en países en vías de desarrollo, presentan una ingesta insuficiente del nutriente³¹. Así mismo, un estudio en 2.150 escolares (entre 6 y 15 años) distribuidos por toda la Comunidad de Madrid, reportó que la frecuencia de bocio estuvo entre el 5 y el 12% (media del 9%) en las 5 áreas estudiadas. Madrid es una zona con una deficiencia leve de yodo^{37,38}.

Los resultados en relación a las hormonas tiroideas TSH, T3L y T4L, en el presente trabajo

se encontraron en los valores esperados, y son coincidentes con los de Velázquez y cols²⁵ en escolares procedentes de las zonas endémicas del estado Mérida (Bailadores y Mucuchíes), donde el indicador de excreción urinaria no fue estadísticamente diferente entre los grupos de escolares masculinos y femeninos estudiados, y la concentración de T3 total de los escolares y de los progenitores de ambas regiones fueron similares compatibles con estado de eufunción, reportando una alta frecuencia de detectabilidad de anticuerpos antiperoxidasa (ac.anti-TPO), sin cambios en la función tiroidea²⁵.

Vale la pena mencionar en la evaluación nutricional del yodo, una investigación realizada en escolares en nuestro país; mostró que el nivel de ingesta de yodo es seguro de acuerdo al límite recomendado por la OMS. Los resultados señalaron que el 85% de los 400 escolares evaluados tuvieron una yoduria normal, con una mediana de 166 µg/L, solo el 6,25% presentaron concentraciones de yodo urinario menores de 50 µg/L y 8,75% mayores de 300 µg/l; concluyeron que el estado nutricional del yodo es adecuado en escolares del estado Trujillo³⁹. Similares resultados se evidenciaron en escolares de 6 a 12 años de Galicia, España³⁷.

En relación al patrón de consumo de alimentos, fue monótono, con alto porcentaje de calorías en la dieta; el yodo en la dieta de los escolares fue bajo en ambas comunidades en Nueva Bolivia 38,90 µg/día y en la comunidad de El Playón de 34,27 µg/día, lo cual no satisface la ingesta recomendada (120 µg /día). Por lo tanto, en estas zonas montañosas es imperioso que se cumpla el monitoreo y la vigilancia del programa de la yodación de la sal, el cual tiene como fin hacer llegar al individuo el yodo en cantidades suficientes, de forma estable y a través de un vehículo que garantice su asequibilidad universal con un costo/beneficio y un costo/efectividad adecuados; si esta condición no se cumple, se tendrán a largo plazo problemas importantes de deficiencia de yodo en los niños estudiados. No olvidar la educación en esta materia, para evitar que los factores ambientales como la erosión, la excesiva humedad del sector, así como la

influencia negativa del ser humano, afecte la presencia del mismo, sabiendo que en muchos hogares no utilizan recipientes adecuados de almacenamiento de la sal, aspecto que evapora el yodo presente en la misma, situación que tiende a agravar la carencia del nutriente.

En la presente investigación se concluye que existe un déficit de consumo de yodo, así como un aporte insuficiente de yodo en algunas marcas de sal, tanto en El Playón como en Nueva Bolivia. La comunidad de El Playón presenta los más altos índices de pobreza extrema. Hubo predominio del estado nutricional normal. A pesar de que se ha demostrado que la ubicación geográfica y geológica son factores etiológicos determinantes de la deficiencia del micronutriente en la población y que la carencia de yodo en los suelos es un fenómeno geológico natural determinado por la altitud geográfica, en nuestro estudio no se encontró relación de la ingesta de yodo con la altitud geográfica ni con las concentraciones de hormonas tiroideas estudiadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo contó con el apoyo financiero del proyecto CDCHTA-ULA, N° M-1029-12-07-B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Betancourt CM, Torres LC. Trastornos asociados a la deficiencia de yodo. Vigilancia permanente es deficitaria en zonas vulnerables. *Rev Med* 2012;34:119-145.
2. Grupo de Trabajo de Trastornos por Déficit de Yodo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Déficit de yodo en España. Situación actual. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004; 51:2-13. Accesado el 5 de septiembre del 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/maternoInfantil/docs/yodoSEEN.pdf>
3. Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007; global progress since 2003. *Food Nutr Bull* 2008;29:195-202.

4. Morando JD, Morrone A, Beron E, Montes LE. Estudios de las causas de la endemia de bocio en niños de una zona rural de San Juan, con yoduria normal. *RAEM* 2004;41:143-151.
5. Caballero L, Omaña M, Cardenas L, Avendaño T. Excreción urinaria de yodo (yodurias) en escolares de la región andina venezolana durante el periodo 2001-2005. Programa Nacional de micronutriente. Consultado el 7 de agosto del 2014 Disponible en: [http://www.inn.gob.ve/pdf/docinves/yodurias 2006](http://www.inn.gob.ve/pdf/docinves/yodurias%2006)
6. Hernández Y, Rivas S. Perfiles nutricionales por países. Venezuela Diciembre 2000, FAO Roma. Pág:23-24. Consultado en Agosto 2014. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/nutrition/ncp/venmap.pdf>
7. Caballero L. Suplementación: una estrategia adicional y temporal para corregir deficiencia de yodo en embarazadas de la región andina, Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2013;73:116-121.
8. Official Methods of Analysis of AOAC. Ed.16th. Volume II. Published by AOAC International. Washington, USA. 1995. (Chapter II) 335. Consultado el 12 de julio 2015. Disponible en: https://archive.org/stream/gov.law.aoc.methods.1.1990/aoc.methods.1.1990_djvu.txt
9. World Health Organization-WHO. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide programmed managers, 2nd edition. Geneva, Switzerland, WHO, Department of Nutrition for Health and Development; 2001. (WHO/NHD/01.1).
10. Aston SR, Brazier PH. Endemic goitre, the factors controlling iodine deficiency in soils. *Sci Total Environ* 1979;11:99-104.
11. Hetzel B. La historia de la deficiencia de yodo. Delhi: Oxford University, 1992:3-83. Consultado el 24 de mayo del 2015. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol10_2_96/ali11296.htm
12. Hetzel B, Pandav C. SOS for a billion. The nature and magnitude of the iodine deficiency disorders. En: SOS. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders. Hetzel B, Pandav C, Editors. Delhi: Oxford University; 1994. Pag:3-26
13. Omar MS, El-Sayed Desouky D. Environmental, urinary iodine status and prevalence of goitre among schoolchildren in a high altitude area of Saudi Arabia. *Pak J Med Sci* 2015;31:414-419.
14. Abuye C, Berhane Y, Ersumo T. The role of changing diet and altitude on goitre prevalence in five regional states in Ethiopia. 2009. Consultado 22 de agosto 2015 Disponible en : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19374318.
15. Escobar Del Rey F. Alteraciones debidas a la deficiencia de yodo. *Endocrinología*. 1987;34:1-3.
16. Grant J. Estado mundial de la infancia. Barcelona: J&JAsociados. 1995. Pág:14-18.
17. Chavasit V, Malaivongse P, Judprasong K. Study on stability of iodine in iodated salt by use of different cooking model conditions. *J Food Comp Anal* 2002; 15:265-76.
18. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Betancourt CMH, Torres LC. Trastornos asociados a la deficiencia de yodo. Vigilancia permanente es deficitaria en zonas vulnerables. *Rev Med* 2012;34:119-145.
19. Delgado Álvarez E, Díaz Cardoniga F. Bocio endémico en Asturias. 10 años de profilaxis con sal yodada. Oviedo: Universidad de Oviedo; 1996. Consultado el 17 de diciembre del 2014. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157509220474574X>
20. Bourdoux P, Delange F, Gerard M, Mafuta M, Hanson A, Ermans AM. Evidence that cassava ingestion increases thiocyanate formation: a possible etiologic factor in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:613-621.
21. Instituto Nacional de Nutrición. Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana. Fondo editorial Gente de Maíz. Revisión 2012:125-127
22. Sánchez E, García A, de Vale M, Medina A, Contreras M, Marín D, Vale O. Yodación de la sal para consumo humano en plantas procesadoras del Estado Zulia, Venezuela. *Rev Cient (Maracaibo)* 2010;20:196-202.
23. Roche J, Lissitzky S. Etiología del bocio endémico. El bocio endémico – monografía de la OMS, 44. Ginebra; 1961. Pág:379-398.
24. Melvin MG. El sistema endocrino. En: Rudolph A, ed. *Pediatría*. 18th Madrid. Labor; 1995.Pág:1547-1669.
25. Velázquez-Maldonado E, Borges M, Zambrano R, Villarroel V, Mendoza E, Solano T, Arata-Bellabarba G. Autoinmunidad y función tiroidea en escolares de 2 regiones del estado Mérida con deficiencia de yodo corregida. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2003;1:17-21.
26. Feres J, Mancero X. El método de las necesidades básicas insatisfechas (NBI) y sus aplicaciones en América latina. CEPAL 2001 Consultado 12 de enero 2015 Disponible en Web <http://dds.cepal.org/infancia/guide-to-estimating-child>
27. Mattie U. Programa computarizado tabla de composición de alimentos, 2002. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. (No publicado).

28. Del Real SI, Fajardo ZS, Páez M, Sánchez A. Consumo y adecuación de energía y nutrientes en niños urbanos de bajos recursos económicos de Valencia, Venezuela. *Anales Venez Nutric* 2004;17:28-41.
29. Instituto Nacional de Nutrición. Evaluación nutricional antropométrica en el primer nivel de atención en salud. (Tablas y gráficos). 2007. Caracas, Venezuela.
30. Instituto Nacional de Nutrición. Valores de referencia de energía y nutrientes de la población Venezolana. 2007. Caracas, Venezuela
31. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. Third edition ed. 2007 Ginebra: WHO Press
32. Muthayya S, Rah JH, Sugimoto JD, Roos FF, Kraemer K, Black RE. The global hidden hunger indices and maps: an advocacy tool for action. *PLoS One* 2013;8:e67860. doi: 10.1371/journal.pone.0067860
33. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012;142:744-750.
34. Terry-Berro CB, Quintana-Jardines I, de la Paz-Luna M, García J, Fernández-Bohórquez R, Silvera-Téllez D, Reyes-Fernández D. Impacto de las acciones para la eliminación sostenible de la deficiencia de yodo en Cuba. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2014;31:24-29.
35. Pretell EA, Aguirre A, Guell R, Canelos P, Higa AM, Cevallos JL, Magos C, Degrossi O, Martínez L, De Soler G, Medeiros G, Darío I, Muzzo S, Fierro R, Salveragglio C, González O, Torres JE, Gómez V, Vera J, Verduzco M. Consenso sobre los desórdenes por deficiencia de yodo en Latinoamérica. Criterios de evaluación y monitoreo para su erradicación sostenida. *Rev Cubana Endocrinol* 1999;10:146-156.
36. López Rodríguez G, Galván M, Silva I, Chávez M. Factores asociados al estado nutricional de yodo en preescolares del estado de Hidalgo, México. *Gaceta Médica de México* 2013;149:161-167.
37. Santiago MI, Fernández S, Ríos M, Fluiters E, Hervada X, Iglesias T. Excreción urinaria de yodo en escolares de Galicia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:498-505.
38. Diaz-Adorniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr* 2004;51:2-13.
39. Caballero, L. Yoduria en escolares y embarazadas del estado Trujillo, Venezuela 2007-2008. *RAEM* 2011;48:206-211.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. ANGEL LARRALDE”. ENERO 2009-DICIEMBRE 2014. VALENCIA-EDO. CARABOBO. VENEZUELA.

Vanessa Pérez¹, Ruth Salas^{1,2}.

¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” del Instituto Venezolano del Seguro Social, Valencia, Estado Carabobo. ²Departamento de Pediatría, Universidad de Carabobo, Valencia, Estado Carabobo.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 41-47

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características clínico-epidemiológicas y parámetros de laboratorio de pacientes que acudieron en cetoacidosis diabética (CAD) a la Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, Valencia-Edo. Carabobo periodo 2009-2014.

Métodos: Es un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo. El método de recolección de la información fue de tipo documental.

Resultados: Ingresaron 42 pacientes con CAD, 47,6% de sexo femenino y 52,3% masculino; 48% fueron escolares y 33% adolescentes. El 47,62% cumplieron criterios para CAD moderada y el 33,33% severa. La CAD fue la forma de debut de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el 71,4% de los pacientes. Un proceso infeccioso estuvo presente en el 56% de los niños con CAD en debut, y en el 66,6% de los niños con diagnóstico previo de DM1. La hemoglobina glicosilada tipo A1c (HbA1c) promedio fue de 11,31±2,17 gr/dl. Ningún caso presentó edema cerebral. No hubo diferencias por sexo en las variables estudiadas.

Conclusión: La CAD es una complicación grave de la DM1 que se acompaña de un desequilibrio metabólico que puede comprometer la vida del paciente y/o dejar secuelas neurológicas graves, por lo tanto es necesario el reconocimiento y tratamiento oportuno de la misma.

Palabras clave: Cetoacidosis diabética, diabetes mellitus.

DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. UNIVERSITY HOSPITAL “DR. ANGEL LARRALDE”. JANUARY 2009-DECEMBER 2014. VALENCIA-EDO. CARABOBO. VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics and laboratory parameters of DKA patients attending to the Pediatric Emergency Unit of Dr. Angel Larralde University Hospital, Valencia, Carabobo 2009-2014.

Artículo recibido en: Mayo 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Ruth Salas. Email: ruthmsalas@hotmail.com

Methods: This is a retrospective and descriptive study. The method of collecting the information was documentary type.

Results: Forty-two patients with DKA were admitted, 47.6% female and 52.3% male; 48% were schoolchildren and 33% were adolescents. The 47.62% met criteria for moderate DKA and 33.33% for severe. DKA was the debut form of type 1 diabetes mellitus (DM1) in 71.4% of patients. An infectious process was present in 56% of children with DKA in debut, and in 66.6% of children with a previous diagnosis of DM1. The average glycosylated hemoglobin A1C (HbA1c) was 11.31 ± 2.17 g/dl. No patient had cerebral edema. There were no differences by sex in the variables studied.

Conclusion: DKA is a serious complication of DM1 that is accompanied by a metabolic imbalance that can compromise the patient's life and/or leave severe neurological sequelae, therefore timely recognition and therapy of the DKA is necessary.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) se define como una complicación aguda grave de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), siendo éste el tipo de diabetes más frecuente en la infancia^{1,2}. La diabetes mellitus en general, representa un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia crónica como consecuencia de la deficiencia en la secreción de insulina o resistencia de las células del organismo a la acción de la misma, con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas^{1,3-7}.

La patogénesis de la DM1 es compleja, con intervención de múltiples factores genéticos, autoinmunes e infecciosos, pero cuya base es la deficiencia absoluta de secreción de insulina lo que condiciona mayor vulnerabilidad para desarrollar CAD¹.

En 2013, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicó datos procedentes de 219 países, evidenciando variaciones en la incidencia de DM1 en niños de ≤ 14 años, cifras que oscilan desde 0,1/100.000 habitantes/año en Papúa Nueva Guinea, China y Venezuela, hasta 57,6/100.000 habitantes/año en Finlandia y 36,8/100.000 habitantes/año en Cerdeña. Reportó además un incremento de DM1 de un 2-5% por año en niños menores de 15 años de edad^{3,8-10}.

Existen variaciones geográficas en la frecuencia

de CAD; cuando representa la forma de debut de DM1 varía desde 15% hasta 70% en Europa y Norte América^{7,11,12}. El diagnóstico es más común en niños menores de 5 años y en familias donde no tienen acceso a centros de cuidados médicos por razones económicas o sociales⁷. Sin embargo, la prevalencia es del 30% en niños con diagnóstico previo de DM1, cuando se exponen a estrés intenso^{1,9,10}. Wolfsdorf y cols. reportan que el riesgo de CAD en niños con DM1 es de 1-10% por paciente por año⁷, con una tasa de mortalidad de 0,7 a 4,3%, considerada por algunos autores, como la causa más común de muerte en estos niños con DM1^{13,14}. En Venezuela, el Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, demostró en su casuística, que la forma más frecuente de debut de diabetes mellitus fue la hiperglucemia, sin llegar a presentar CAD, en niños menores de 10 años de edad¹⁵.

La CAD tiene como mecanismo fisiopatológico, la deficiencia absoluta de insulina con un aumento de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucagon y cortisol), lo que permite una cascada de eventos que conllevan a la presencia de acidosis metabólica, hiperglucemia y cuerpos cetónicos^{7,16}. Desde el punto de vista clínico, aunque la base es similar a los adultos, la población pediátrica posee ciertas características que hacen necesario que su estudio se realice por separado. En primer lugar, los signos clínicos son tardíos y con frecuencia se confunden con enfermedades intercurrentes. Lo

primero que aparece es la poliuria y nicturia, luego polidipsia, pérdida de peso y menos frecuente la polifagia¹⁶. Entre los síntomas se encuentran: náuseas y vómitos, alteraciones del estado mental que van desde el alerta hasta la obnubilación y coma; en casos severos, es posible apreciar la respiración de Kussmaul y aliento cetósico^{16,17}.

La CAD se define por la Asociación Americana de Diabetes, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica con los siguientes parámetros bioquímicos: Glicemia >200 mg/dl (11 mmol/L), acidosis metabólica con pH <7,3, bicarbonato (HCO₃) <15 mEq/L, presencia de cuerpos cetónicos en sangre mayor de 3 mmol/l y cetonuria. Otros hallazgos están presentes como la osmolaridad plasmática entre 300-330 mOsm/kg y el anión Gap mayor a 10 (Na⁺ [CL⁻ + HCO₃]). Cursa además con deshidratación y alteraciones electrolíticas^{17,18}.

Según la severidad del estado de acidosis metabólica y de acuerdo al último Consenso de la Sociedad Internacional de Diabetes en niños y adolescentes (ISPAD) se puede clasificar en Leve (pH 7,2-7,3; bicarbonato 10-15 mEq/L), Moderada (pH 7,1-7,2; bicarbonato 5-10 mEq/L) y Severa (pH <7,1 bicarbonato <5 mEq/L)^{7,19}. La complicación fatal de la CAD es el edema cerebral¹³, y aproximadamente entre 0,5%-1% de niños con CAD desarrollan franco edema cerebral^{20,21}. La morbilidad relacionada con edema cerebral es de 13%-35% y la mortalidad de 24%-28%^{22,23}. Entre los factores de riesgo para edema cerebral se incluyen, la CAD en el debut de DM1 sobre todo en niños menores de 2 años de edad, bajos niveles de bicarbonato, presión parcial de CO₂ disminuida y aumento del nitrógeno ureico en sangre^{20,24}. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen: vasculares, musculoesqueléticas, pulmonares, gastrointestinales y cognitivas, las cuales pueden resultar en complicaciones agudas a largo plazo⁹.

Ante un paciente con CAD se debe impartir un tratamiento cuyo objetivo es corregir el desequilibrio metabólico que puede comprometer la vida del paciente y/o dejar secuelas neurológicas graves. A largo plazo se debe garantizar un creci-

miento y desarrollo adecuado, evitar las complicaciones agudas e impedir o retardar las complicaciones crónicas³. El presente estudio tiene por objeto conocer las características clínico-epidemiológicas y parámetros de laboratorio de pacientes que ingresaron en CAD y que fueron atendidos en Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", Valencia-Edo. Carabobo durante el periodo 2009-2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo. La muestra correspondió a 42 pacientes que presentaron CAD en el período del 2009 al 2014 y que fueron atendidos en el área de emergencia del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", Valencia-Edo. Carabobo, Venezuela. El método de recolección de la información fue de tipo documental, para lo cual se revisaron las historias clínicas del grupo de pacientes, procediendo a recopilar la información pertinente a este estudio en una ficha clínica elaborada para tal propósito. Los datos recogidos incluyeron sexo, edad, peso, talla, resultados de laboratorio y enfermedades concomitantes.

Para determinar el estado nutricional se utilizó la relación Peso-Edad en menores de 2 años y Peso-Talla en mayores de 2 años. En los niños que alcanzaron una estatura de 145 cm y más, en niñas de 135 cm o más, así como en la adolescencia, se utilizó el indicador índice de masa corporal (IMC: Peso-kg/Talla²-m). De acuerdo a las curvas de referencia nacional, el estado nutricional se consideró: Normal si el indicador era >p10 y <p90, Bajo la norma: <p10 y Alto: >p90²⁵⁻²⁸.

Se consideró el diagnóstico de CAD de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica^{17,18}. La severidad de la CAD se clasificó de acuerdo al último Consenso de la Sociedad Internacional de Diabetes en niños y adolescentes (ISPAD)⁷ en Leve (pH 7,2-7,3; bicarbonato 10-15 mEq/L), Moderada (pH 7,1-7,2; bicarbonato 5-10 mEq/L) y Severa (pH <7,1 bicarbonato <5 mEq/L).

Los resultados se presentaron en cuadros de distribución de frecuencias (absolutas y porcentajes) y tablas de asociación según los objetivos específicos propuestos. Para establecer la asociación entre variables cualitativas se utilizó el chi cuadrado. Para el análisis de las variables cuantitativas se calculó la media aritmética \pm error típico, valor mínimo, máximo y coeficiente de variación; se aplicó el test de student. Para tales fines se empleó el procesador estadístico SPSS versión 20, adoptando como nivel de significancia estadística p valores inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 42 pacientes con CAD que fueron atendidos en la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” en el periodo de 2009-2014. La edad promedio de presentación de CAD fue de $9,71 \pm 0,56$ años, con una variabilidad promedio de 3,66 años, una edad mínima de 2 años, una máxima de 15 años y un coeficiente de variación de 38% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos). Entre las hembras se registró una edad promedio de $9,95$ años $\pm 1,83$ y entre los varones de $9,5$ años $\pm 1,56$, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medias.

La clasificación según grupo etario y sexo de los pacientes con CAD se muestra en la Tabla I. El sexo femenino representó 20 casos, el 47,6% y el sexo masculino 22 casos, el 52,38%. La mayoría de los casos con CAD eran escolares (47,62%), seguidos de los adolescentes (33,33%). Esta distribución no mostró diferencias significativas.

Tabla I. Clasificación de los pacientes con cetoacidosis diabética según grupo etario y sexo.

Grupo etario	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Preescolar (2-6)	4	9,52	4	9,52	8	19,05
Escolar (7-11)	9	21,43	11	26,19	20	47,62
Adolescente(12-15)	7	16,67	7	16,67	14	33,33
Total	20	47,62	22	52,38	42	100

Con respecto a las características antropométricas y estado nutricional de los pacientes, 24 (57,14%) se encontraban en bajo peso, 16 (38,10%) en normopeso y 2 (4,76%) en sobrepeso, ajustado con las tablas de referencia nacional, según edad y sexo. No se encontró una diferencia significativa en las variables de peso, talla e IMC entre ambos sexos.

Lo relacionado al grado de severidad de la cetoacidosis se observan en la tabla II. Predominó la CAD moderada en un 47,6%, seguida de la forma severa en el 33,3% de los pacientes. No hubo diferencias en esta distribución por sexo.

Tabla II. Grado de severidad de la de cetoacidosis diabética, según sexo.

Grado Severidad	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Leve	3	7,14	5	11,90	8	19,05
Moderada	10	23,81	10	23,81	20	47,62
Severa	7	16,67	7	16,67	14	33,33
Total	20	47,62	22	52,38	42	100

La cetoacidosis diabética fue la forma de debut de diabetes mellitus tipo 1 en 30 pacientes representando el 71,4%, de los cuales 17 (56%) estuvieron asociados a un proceso infeccioso tipo neumonía y menos frecuente infección de las vías urinarias, y 13 (43%) sin proceso infeccioso asociado. Por otra parte, 12 pacientes, lo que representa el 28,57% con CAD, ya presentaban el diagnóstico previo de DM1, y el factor desencadenante fue infección respiratoria baja tipo neumonía en 8 pacientes (66,6%) y falla en el cumplimiento del régimen de dosis de insulina en 4 pacientes (33,3%).

La hemoglobina glicosilada tipo A1c (HbA1c), presentó un promedio de $11,31 \pm 0,38$ gr/dl, con una variabilidad de 2,17 gr/dl, un registro mínimo de 6,4 gr/dl, uno máximo de 17,2 gr/dl y un coeficiente de variación de 19% (serie homogénea entre sus datos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedio de HbA1c según el grado de severidad de la cetoacidosis. Ningún paciente presentó edema cerebral como complicación.

DISCUSIÓN

La CAD representa un problema mundial como lo señalan diferentes estudios^{10,29-33}. En el presente trabajo, 42 pacientes ingresaron con CAD al área de emergencia. El grupo etario más frecuente fue el de los escolares con un 47,62% seguido de los adolescentes en un 33,33%, resultados similares fueron reportados por García de Blanco y cols³, y por Rojas y cols⁵. Entre estos hallazgos, destaca el estudio de Neu y cols³², con un reporte de 3079 niños con CAD de Alemania y Austria, cuya edad promedio fue $8,7 \pm 4,5$ años, algo más baja que la nuestra.

En cuanto al sexo, predominó levemente el masculino con un 52,38% sobre el femenino 47,62%, no existiendo diferencias estadísticas significativas. Esto coincide con reportes de estudios realizados por Ahmed y cols, de 243 niños con CAD sin diferencias estadísticas significativas en cuanto al sexo³⁴. Similares resultados fueron reportados por Neu y cols. inclusive cuando compara niños con CAD moderada vs severa³².

En relación al estado nutricional a partir del IMC, fueron más frecuentes aquellos pacientes clasificados con bajo peso en un 57,14% siendo el estado nutricional más frecuente en ambos sexos, femenino (13/20) y masculino (11/22). Existen resultados opuestos en relación al IMC; los estudios realizados por Aguirre y cols¹⁶ y Alvarado y cols³⁵, reportaron predominio de sobrepeso y obesidad, sin embargo, Jefferies y cols, en una amplia revisión de 46 estudios con más de 24000 niños incluidos con diagnóstico de CAD, se evidenció que el IMC bajo representó un factor de riesgo para el desarrollo de CAD como debut de diabetes mellitus tipo 1³⁶.

Según la severidad de la cetoacidosis, en el presente estudio, el 47,62% presentó una forma moderada, sin diferencias en cuanto al sexo. Este hallazgo coincide con el artículo publicado por Neu y cols³². La forma severa de CAD se presentó en nuestro estudio en el 33,3% de frecuencia, sin diferencias relacionadas al sexo. Similares resultados fueron encontrados por Yépez y cols,

quienes describen entre un 10 y 30%⁶. Algunos reportes, evidencian menor frecuencia, entre los que destacan Ahmed y cols, con un 22,7%³⁴. De igual manera en un estudio de 35 niños con CAD, realizado por Wojcik y cols, la forma severa representó solo el 7,05%²⁹. Dichos resultados difieren de los encontrados por Peeters y cols, quienes reportaron que de 118 niños en CAD, el 83,8% fue severa³⁷.

En el 71,4% de los pacientes atendidos, la CAD representó el debut de diabetes mellitus tipo 1. Al respecto, Jefferies y cols. reportaron variaciones en cuanto a la frecuencia, oscilando entre un 18% hasta un 80%, en una revisión que incluía 31 países³⁶. Así mismo, Wolfsdorf y cols, revelaron un incremento de hasta 6 veces en la frecuencia de aparición de CAD como debut³⁸. Estudios como los reportados por Fritsch y cols, en Austria, reflejaron una frecuencia de CAD como debut de diabetes mellitus tipo 1, similar en periodos del 2005-2009 y 2010-2011³⁰ y en Auckland, Nueva Zelanda se mantuvo la frecuencia en un 27% en los últimos 15 años³⁹. Concluyen que estos hallazgos sugieren fallas en el reconocimiento de los síntomas de la enfermedad³⁶.

Entre los factores de riesgo asociados a CAD, se demostró la participación de algún proceso infeccioso. En el presente estudio, en los niños con CAD y debut, la infección representó un 56%, y un 66,6% en niños con CAD conocidos con DM1. Igual asociación fue revelada por Dabelea y cols, e incluye otros factores de riesgo como: la edad (menores de 2 años de edad), diagnósticos incorrectos y bajo nivel de educación de los padres, en el caso de niños con CAD y debut¹⁰. Yépez y cols, refieren además las transgresiones dietéticas, el trauma y el estrés emocional¹⁶. Diferencias fueron encontradas por Icks y cols, cuando se trata de pacientes con CAD con diagnóstico previo de DM1; en este caso, los factores incluían: mayor edad (adolescentes), inadecuado acceso a cuidados de salud, trastornos psiquiátricos asociados, inadecuada adherencia al tratamiento y niveles de HbA1c elevadas⁴⁰.

En conclusión, la CAD como complicación aguda de la DM1 conlleva a una alta morbi-mortalidad,

siendo necesario incentivar la educación al personal médico, así como la información a padres y representantes sobre este tema. De esta manera lograr obtener diagnósticos oportunos en el caso de los pacientes con debut de diabetes mellitus y evitar los episodios de CAD en los pacientes con diagnóstico previo de DM1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diab* 2009;10:3-12.
- Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes* 2015;6:380-390.
- García de Blanco M, Merino G, Maulino N, Méndez N. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10 Supl 1:13-21
- OMS Diabetes centro de prensa. Nota descriptiva N°312. 2014. Accesado el 10 de marzo 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- Rojas E, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10 Supl 1:7-12.
- Yépez I, García R, Toledo T. Complicaciones agudas crisis hiperglucémica. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:75-83.
- Wolfsdorf J, Craig M, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10:118-133.
- Forga L, Goñi MJ, Ibañez B, Cambra K, Mozas D, Chuecas M. Incidencia de la diabetes tipo 1 en Navarra, 2009-2012. *An Sist Sanit Navar* 2014;37:241-247.
- Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes* 2015;6:167-174.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, Pihoker C. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133:e938-945.
- Bertholt M, Maldonado E, Ruiz E. Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012;3:52-55.
- Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (MINSAL). Serie Guías Clínicas Diabetes Mellitus tipo 1. Cetoacidosis diabética MINSAL 2013:32-35. Accesado en Marzo 2015. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/b554e8e580878b63e04001011e017f1e.pdf>.
- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulindependent diabetes 1990-1996. *Arch Dis Child* 1999;81:318-323.
- DiLiberti JH, Lorenz RA. Long- term trends in childhood diabetes mortality 1968-1998. *Diabetes Care* 2001;24:1348-1352.
- Villarreal Y, Briceño Y, Paoli M. Diabetes mellitus tipo 1: Características clínicas y demográficas en pacientes del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2015;13:33-47.
- Aguirre M, Lima M, Villalobos M, Guillén M, Briceño Y, Paoli M. Manejo de cetoacidosis diabética en niños y adolescentes. Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Grupo de Endocrinología Mérida. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:38-45.
- Coll M, Durán P, Mejía L. Enfoque práctico de la cetoacidosis diabética en pediatría. Curso continuo de actualización en Pediatría. *CCPA* 2013;7:1-7.
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitzky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf, European Society for Paediatric Endocrinology, LawsonWilkins Paediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-e140.
- Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: A prospective population-based study. The Bartis-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994;37:70-74.
- Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005;146:688-692.
- Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006;7:75-80.
- Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The

- risk and outcome of cerebral edema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16-22.
23. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002;141:793-797.
 24. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264-269.
 25. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y adolescente. *Arch Venez Puer Ped* 2004;67:1-50.
 26. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Ginebra, 1995. Accesado en Marzo 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf.
 27. Hernandez Valera Y, Arenas O, Henriquez PG. Índice de masa corporal (P/T2) en niños y adolescentes venezolanos. *Rev Cubana Pediatr* 1989;61:323-333.
 28. López-Blanco M, Macías-Tomei C, Izaguirre-Espinoza I, Colmenares R. Índice de masa corporal en niños del Estudio Longitudinal de Caracas. *Ann Venez Nutr* 1991;4:37-44.
 29. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, Jerzy B, Starzyk JB. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr* 2015;174:1319-1324.
 30. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989–2011. *J Pediatr* 2013;163:1484-1488.
 31. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia* 2001;44:B75-B80.
 32. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW. Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009;32:1647-1648.
 33. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68:49-55.
 34. Ahmed AM, Al-Maghamsi M, Al-Harbi AM, Eid IM, Baghdadi HH, Habed AM. Reduced frequency and severity of ketoacidosis diabetic at diagnosis of childhood type 1 diabetes in North West Saudi Arabia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:259-264.
 35. Alvarado Y, Grimaldo J. Estado nutricional de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el hospital de especialidades pediátricas “Omar Torrijos Panamá”. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:67-75.
 36. Jefferies C, Meranda N, Deriaik GB, Gunn A, Daneman D, Cutfield WS. Preventing diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin N Am* 2015;62:857-881.
 37. Peeters E, Van Ijperen WJ, Robertson L, Royle P, Van Ijperen WJ. Analysis of the safety and efficacy of diabetic ketoacidosis management in a Community General Hospital 2001-2010: a descriptive study. *Scott Med J* 2015;60:121-125.
 38. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edege J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8:28-43.
 39. Jefferies CA, Cutfield SW, Derraik JGB, Bhagundas J, Albert BB, Hofman PL, Gunn AJ, Cutfield WS. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep* 2015;5:10358.
 40. Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and non-diabetic control subjects: a prospective population based study. *Diabetologia* 2001;44:B87-92.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y EVOLUCIÓN DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA: IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO.

Isabel Benítez, Marly Vielma, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Jenny Rivera, Mayela Guillén, Sonia Araujo, Miguel Sánchez, Mariela Paoli.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 48-59

RESUMEN

Objetivo: Describir características clínicas, manejo y evolución del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Métodos: Estudio observacional descriptivo. Se revisaron las historias de los pacientes con CDT de Enero 2010 a Julio 2015. Se registraron datos demográficos, clínicos, paraclínicos, tratamiento y evolución de los pacientes. Se aplicó el sistema de clasificación de tumores malignos TNM y la clasificación de riesgo según la Asociación Americana de Tiroides. Se investigaron asociaciones entre las variables

Resultados: Se revisaron 207 historias, el sexo femenino fue el más afectado (relación 6:1), la edad promedio fue 44,5 años, y el grupo más afectado de 31 a 40 años. El síntoma más importante fue el aumento de volumen en cara anterior de cuello en 97,4%. Se realizó tiroidectomía total en el 92,8% de los casos. La variedad histológica más frecuente fue el papilar, 92,9%. En el 52,6% el bocio fue multinodular, y en comparación con el uninodular, se presentó a mayor edad y mostró una significativa mayor frecuencia de extensión extracapsular, invasión linfática y estadios TNM más avanzados. El 59,7% presentó riesgo bajo de recidiva; los pacientes con riesgo moderado-alto tenían mayor edad y mayor probabilidad de extensión extracapsular y metástasis ganglionar ($p < 0,0001$).

Conclusión: Las características clínicas, el manejo y la evolución de este grupo de pacientes con CDT es similar al reportado en la literatura, excepto por una presentación más frecuente con bocio multinodular, la cual mostró mayor agresividad. Se comprueba la validez de la clasificación de riesgo en predecir probables recidivas.

Palabras clave: Carcinoma diferenciado de tiroides, características clínicas, manejo, evolución, clasificación de riesgo.

CLINICAL CHARACTERISTICS, MANAGEMENT AND EVOLUTION OF THYROID CARCINOMA IN THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA: IMPORTANCE OF THE RISK CLASSIFICATION.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical characteristics, management and evolution of differentiated thyroid carcinoma (DTC) at the Autonomous Institute University Hospital of the Andes.

Artículo recibido en: Julio 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Isabel Benítez. Email: isajobent@yahoo.es

Methods: Observational descriptive study. The records of patients with CDT in the period January 2010-July 2015 were reviewed. Demographic, clinical, paraclinical, treatment and evolution data were recorded. The system TNM classification of malignant tumors and the American Thyroid Association classification of risk were applied. Associations between variables were investigated.

Results: A total of 207 records were reviewed, the female sex was the most affected (6:1 ratio), the average age was 44.5 years, and the most affected age group was 31 to 40 years. The most important symptom was the increase in volume in the anterior neck in 97.4%. Total thyroidectomy was performed in 92.8% of the cases. The most frequent histological variety was papillary, 92.9%. Goiter was multinodular in 52.6%, and compared to uninodular, it occurred at an older age and showed a significantly higher frequency of extracapsular extension, lymphatic invasion and more advanced TNM stages. The 59.7% had low risk of recurrence. Patients with moderate-high risk were older and had an increased risk of extracapsular extension and lymph node metastases ($p < 0.0001$).

Conclusion: The clinical characteristics, management and evolution of this group of patients with DTC is similar to that reported in the literature, except for a more frequent presentation with multinodular goiter, which showed a more aggressive pattern. The validity of the risk classification in predicting probable recurrence is checked.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma, clinical characteristics, management, evolution, classification of risk.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma primario de tiroides se describió por vez primera en 1811. Representa menos del 1% de todas las neoplasias, sin embargo es el cáncer endocrino más frecuente pudiendo aparecer hasta en el 5% de los nódulos tiroideos, y es el causante de más muertes cuando se compara a todas las demás neoplasias endocrinas juntas¹⁻⁶. La mayoría de los carcinomas tiroideos son diferenciados (94%), y corresponden al carcinoma papilar, el folicular y el de células de Hurthle, siendo el carcinoma papilar el más frecuente de ellos (80%)⁷⁻¹⁰. Su etiología no está claramente establecida, sin embargo, existen factores de riesgo conocidos como exposición a radiación, exposición a niveles elevados de TSH durante largo tiempo, tiroiditis de Hashimoto, historia familiar, sexo masculino y edades extremas de la vida, entre otros^{3,4,11}. La supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides está relacionada a factores como la edad, sexo, el tamaño del tumor, tipo histológico, etc. La supervivencia para el carcinoma papilar a los 5 años es de 98% y para el folicular de 92%, y está relacionada con la edad, el sexo, el tamaño del tumor y el tipo histológico, entre otros factores^{12,13}.

Se ha observado un incremento en la incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en los últimos años, de hecho, ha aumentado en un 50%

desde 1973^{1,2,11-15}, tanto en Estado Unidos como en Corea, Canadá, Gran Bretaña y México. Se cree que este aumento está en relación a la mejoría de las técnicas diagnósticas que permiten detectar la enfermedad en estadios subclínicos más que a un aumento real de la incidencia del mismo^{4,6,16-21}. Su incidencia es mayor en el sexo femenino que en el masculino, con una relación promedio de 11 a 3⁵. La edad de presentación también muestra diferencias en cuanto al tipo histológico, el papilar aparece con mayor frecuencia entre los 40-50 años, mientras que el folicular entre los 48-53 años¹³. Cerca del 85% de los pacientes pueden ser curados con tratamiento quirúrgico, radioyodo y terapia supresiva con levotiroxina⁸, sin embargo existe gran controversia sobre cada una de estas conductas: extensión de la cirugía para carcinomas tiroideos de pequeño tamaño, dosis de radioyodo ablativa para tejido tiroideo remanente postquirúrgico, dosis de levotiroxina adecuada para la supresión de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y el rol de la TSH recombinante³.

En el Anuario de Epidemiología y Estadística Vital de Venezuela del año 1992, el carcinoma de tiroides aparece en décimo tercer lugar entre las quince primeras localizaciones anatómicas por incidencia de cáncer en las mujeres, sin figurar entre los hombres, observándose una cifra similar de mortalidad por esta causa entre 1992 y 1999²². Para el año 2010 se observa un incremento en la

incidencia de esta patología que se mantiene hasta el último reporte del 2012. En este último reporte de mortalidad, el cáncer de tiroides fue responsable de la muerte de 43 hombres y 83 mujeres, manteniéndose como la entidad maligna endocrina más frecuente^{23,24}. En cuanto a la incidencia de carcinoma tiroideo en zonas endémicas de bocio, Guzmán 1996, compara la incidencia entre los estados Zulia y Trujillo, éste último zona endémica de bocio, donde se demuestra una mayor incidencia de carcinoma indiferenciado y papilar²⁵. El estado Mérida fue por muchos años un área endémica de bocio por deficiencia de yodo¹³, y aunque fue declarada zona sin deficiencia de yodo en el año 1999, el seguimiento del problema ha sido deficiente. En Venezuela no se dispone de información actualizada del manejo y la evolución del cáncer de tiroides en nuestros pacientes, y por esta razón se plantea este estudio, que tiene el objetivo de conocer las características clínicas y epidemiológicas, el manejo y la evolución de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), durante el periodo comprendido entre 2010-2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional descriptivo. Se revisaron las 207 historias de los pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) que acudieron a los Servicios de Endocrinología, Medicina Nuclear y Oncología del IAHULA, en el periodo comprendido entre Enero del 2010 y Julio del 2015.

Procedimiento: Se llenó el formato del Protocolo de Registro de Pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides recomendado por el Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, que incluye los siguientes datos: género, edad al momento del diagnóstico, procedencia, resumen clínico de inicio, examen físico de cuello preoperatorio, hallazgos en ultrasonido preoperatorio, resultado de la biopsia por punción aspiración con aguja fina (PAAF), resultados de la tomografía axial computarizada (TAC) y otros exámenes de imagen, diagnóstico inicial preoperatorio, tipo de cirugía realizado, institución donde fue realizada

la misma, resultado de anatomía patológica, estadio TNM²⁶, clasificación de riesgo de recurrencia según ATA³, dosis de yodo radiactivo y recidivas. Se encontraron grandes limitaciones en la recolección de los datos, ya que solo el 34,3% (n=71) de los pacientes consultaron al Servicio de Endocrinología antes de la cirugía; el 62,8% (n=130) consultaron después de la cirugía, debido a que nuestra institución es uno de los pocos centros que ofrece terapia con radioyodo en los Andes, y el 2,9%, 6 pacientes, consultaron después de haber recibido radioyodo. Por esta razón, en muchos casos no se conocen los datos previos a la cirugía, tales como forma de presentación del carcinoma, resultado de PAAF y de ultrasonido. Incluso hubo casos que recibían su dosis de radioyodo y luego acudían a control médico en privado, por lo cual se desconoce si tuvieron recidiva, o aún peor, si fallecieron.

Análisis Estadístico: Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. Para el análisis inferencial, los datos con distribución normal se analizaron con la prueba paramétrica t de Student y los de distribución diferente a la normal con la prueba de Mann Whitney. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de X² o la prueba exacta de Fisher. Cuando fue pertinente se determinó el riesgo (odds ratio) de indicadores de severidad de la enfermedad según la clasificación de riesgo de la ATA. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p < 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

En total se revisaron 207 casos de carcinoma diferenciado de tiroides de los cuales 176 (85%) correspondieron al sexo femenino y 31 (15%) al sexo masculino; relación 6:1. Edad promedio 44,5 años \pm 14,53 (12-81 años), el grupo etario más afectado en el sexo femenino fue el de 31 a 40 años, 50 pacientes (28,4%), mientras que para el sexo masculino fue el de 41 a 50 años, 9 pacientes (29%). La procedencia fue mayor del Estado Mérida 142 (68,6%) debido a la ubicación del centro asistencial en esta entidad (Tabla I).

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

Características	Todos. n=207	Femenino. n=176 (85%)	Masculino. n=31 (15%)
Edad (años) (X±DE)	44,51 ± 14,53	44,24 ± 14,43	47,42 ± 15,18
10-20	8 (3,9)	7 (3,9)	1 (3,2)
21-30	25 (12,1)	21 (11,9)	4 (12,9)
31-40	55 (26,6)	50 (28,4)	5 (16,1)
41-50	52 (25,1)	43 (24,4)	9 (29,0)
51-60	38 (18,4)	32 (18,1)	6 (19,3)
61-70	20 (9,7)	15 (8,5)	5(16,1)
>70	9 (4,3)	8 (4,54)	1 (3,2)
Procedencia			
Mérida	142 (68,6)	118 (67,0)	24 (77,4)
Barinas	23 (11,1)	23 (13,0)	--
Zulia	22 (10,6)	18 (10,2)	4 (12,9)
Trujillo	7 (3,4)	7 (3,9)	--
Táchira	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (3,2)
Otros	11 (5,3)	9 (5,1)	2 (6,5)

Datos en N (%).

De 117 pacientes, la manifestación clínica inicial más frecuente fue el aumento de volumen en cara anterior de cuello 114 (97,4%), sin diferencia entre sexos, mientras que el segundo síntoma fue distinto entre los sexos: la disfagia presente en 20 (21,1%) de los casos femeninos y adenomegalias presentes en 3 (13,6%) de los casos masculinos. De

97 casos que tenían disponible la información, el 52,6% se presentó con bocio multinodular (BMN) y el 45,4% con bocio uninodular, sin diferencia por sexo. El grado II fue el tamaño de bocio más común para ambos sexos, 29 (42,6%) en el sexo femenino y 5 (35,7%) para el sexo masculino (Tabla II).

Tabla II. Manifestaciones clínicas de ingreso de los pacientes con carcinoma de tiroides según sexo

Variables	Todos	Femenino	Masculino
Síntomas y Signos (n=117; F:95; M:22)			
Aumento de volumen tiroideo	114 (97,4)	93 (97,9)	21 (95,5)
Disfagia	25 (21,3)	20 (21,1)	5 (22,7)
Disfonía	11 (9,4)	11 (11,6)	--
Disnea	5 (4,2)	5 (5,2)	--
Dolor en cuello	10 (8,5)	9 (9,4)	1 (4,5)
Adenopatías	9 (7,69)	6 (6,3)	3 (13,6)
Tipo de Bocio (n=97;F:78; M:19)			
Uninodular	44 (45,4)	35 (44,9)	9 (47,4)
Multinodular	51 (52,6)	41 (52,6)	10 (52,6)
Difuso	2 (2,1)	2 (2,6)	--
Grado de Bocio (n=82; F:68; M:14)			
IA	15 (18,3)	11 (16,2)	4 (28,6)
IB	7 (8,5)	6 (8,8)	1 (7,1)
II	34 (41,5)	29 (42,6)	5 (35,7)
III	26 (31,7)	22 (32,4)	4 (28,6)

Datos en N (%).

El resultado de ultrasonido estuvo disponible en 96 pacientes, de los cuales 39 (55,7%) presentaba tamaño del nódulo entre 1 y 4 cm, sin diferencia significativa entre los sexos. Es de hacer notar que los nódulos menores de 1cm sólo fueron reportados en el sexo femenino con diferencia significativa ($p=0,036$). La ubicación de los nódulos fue mayor a nivel lobar (83,3%) sin predilección por alguno de los lóbulos y sin diferencia por sexo. Se observó que 60 casos (75,9%) presentaron nódulos sospechosos (nódulo > 1cm de diámetro, hipoecogénico, ausencia de halo periférico, con microcalcificaciones, vascularización central al doppler y/o de bordes irregulares)^{2-5,27}. El resultado de la PAFF estuvo disponible en 66 pacientes y fue positiva, incluyendo sospechoso y maligno, en el 43,7% de los casos, el 34,8% resultó benigna y 21,1% no concluyente (Tabla III).

De 167 casos, se practicó tiroidectomía total en 155 (92,8%), la disección ganglionar fue realizada en 23 (25%), con predominio en el sexo masculino 8 (50%) de los casos ($p<0,01$). De 70 pacientes, 17 (24,3%) ameritaron reintervención. De 109 casos, en 60 (55%) el tamaño del nódulo maligno fue descrito de 1-4 cm; en el sexo masculino los nódulos fueron de mayor tamaño que en el sexo femenino con diferencia significativa ($p<0,05$).

El resultado histológico estuvo disponible en 170 casos, resultando la mayoría con variedad papilar 158 (92,9%), el folicular estuvo presente en 12 (7,05%). La extensión extracapsular y la metástasis ganglionar fueron reportadas con mayor frecuencia en el sexo masculino sin diferencia significativa (47,6% vs 33,9% y 36,8% vs 23,8% respectivamente). Hubo invasión vascular en 19 de 105 pacientes, todos del sexo femenino (Tabla IV).

Se clasificó la muestra tomando en cuenta la edad promedio de presentación, en menores o iguales a 44 años y mayores de 44 años. Al asociar los grupos de edad con la variedad histológica del carcinoma tiroideo, se observa que un 83,3% de los pacientes con carcinoma folicular eran mayores de 44 años, con un riesgo 5,82 veces mayor de presentar carcinoma folicular los pacientes de este grupo, mientras que en los de menor edad (<44 años) predominó la variedad papilar en un 53,8% (Odds Ratio 5,82; IC95%: 1,23-27,43; $p=0,013$) (Fig.1).

En 129 casos se clasificó el estadio de acuerdo al TNM y el riesgo de recurrencia según ATA después de la cirugía, con los siguientes resultados: 83 (64,3%) se encontraban en estadio I, 15

Tabla III. Características ecográficas y resultado de la citología por punción con aguja fina (PAFF) de la glándula tiroides antes de la cirugía en los pacientes con carcinoma de tiroides según sexo

VARIABLES	Todos	Femenino	Masculino
Us Tamaño Nódulo (n=70; F:56; M:14)			
<1 cm	17 (24,3)	17 (30,4)	0 (0,0)*
1 - 4 cm	39 (55,7)	30 (53,6)	9 (64,3)
>4 cm	14 (20,0)	9 (16,1)	5 (35,7)
Ubicación del Nódulo (n=84; F:69; M:15)			
Lób. Derecho	37 (44,0)	30 (43,5)	7 (46,7)
Lób. Izquierdo	33 (39,3)	29 (42,0)	4 (26,7)
Istmo	7 (8,3)	5 (7,2)	2 (13,3)
Bilateral	7 (8,3)	5 (7,2)	2 (13,3)
Nódulos Sospechosos (n=79; F:65; M:14)	60 (75,9)	47 (72,3)	13 (92,9)
Resultado PAFF (n=66; F: 53; M: 13)			
Benigna	23 (34,8)	18 (34,0)	5 (38,5)
Sospechosa-Maligna	29 (43,7)	24 (45,2)	5 (38,5)
No Concluyente	14 (21,2)	11 (20,7)	3 (23,0)

Datos en N (%). * $p=0,036$

Tabla IV. Conducta quirúrgica y hallazgo histológico en los pacientes con carcinoma de tiroides según SEXO

Variables	Todos	Femenino	Masculino
Tipo de Tiroidectomía (n=167; F=139; M=28)			
Total o casi total	155 (92,8)	130 (93,5)	25 (89,2)
Lobectomía	12 (7,18)	9 (6,4)	3 (10,7)
Dissección Ganglionar (n=92; F=76; M=16)			
Reintervención (n=70; F=56; M=14)	23 (25,0)	15 (19,7)	8 (50,0)**
Tipo Histológico (n=170; F=142; M=28)			
Papilar	158 (92,9)	133 (93,7)	25 (89,3)
Folicular	12 (7,05)	9 (6,3)	3 (10,7)
Tamaño Nódulo Maligno (n=109; F=89; M=20)			
< 1 cm	23 (21,1)	22 (24,7)	1 (5,0)*
1-4 cm	60 (55,0)	49 (55,1)	11 (55,0)
> 4 cm	26 (23,9)	18 (20,2)	8 (40,0)
Mt Ganglionar (n=107; F=88; M: 19)			
Extensión extracapsular (n=130; F=109; M=21)	28 (26,1)	21 (23,8)	7 (36,8)
Invasión vascular (n=105; F=90; M=15)	47 (36,1)	27 (33,9)	10 (47,6)
Invasión vascular (n=105; F=90; M=15)	19 (18,1)	19 (21,1)	0 (0,0)

Datos en N (%). * p=0,036

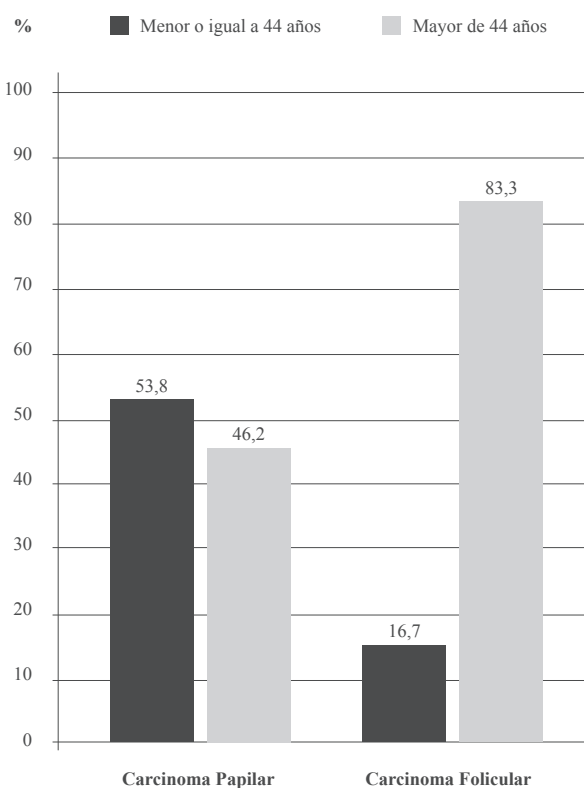


Fig 1. Asociación entre el tipo histológico y los grupos de edad (≤ 44 años y > 44 años) en los pacientes con carcinoma de tiroides (n=170). Odds Ratio: 5,82; IC: 1,23-27,43; p=0,013.

(11,6%) estadio II, 19 (14,7%) estadio III, 10 (7,8%) estadio IVA, 1 (0,8) estadio IVB y 1 (0,8%) estadio IVC, sin diferencia significativa entre sexos. El riesgo de recurrencia fue bajo en la mayoría de los casos 77 (59,7%), moderado en 45 (34,9%) y alto en 7 (5,4%), sin embargo el sexo masculino presentó una significativa mayor frecuencia de riesgo moderado con respecto al sexo femenino (54,5% vs 30,8%; p<0,05). De 61 casos se logró supresión de TSH en 30 (49,1%) y la dosis utilizada de levotiroxina fue de $154,07\mu\text{g} \pm 40,65$. De 207 pacientes a 171 (82,6%) se les dio tratamiento con I^{131} , la dosis más utilizada fue 150 μCi en 101 (59,1%). De 37 pacientes, se logró la supresión de la tiroglobulina en 24 (64,8%). De 173 casos, las recidivas solo se presentaron en 14 (8,1%) sin diferencia entre los sexos (Tabla V).

Al comparar los pacientes con bocio uninodular frente a aquellos con multinodular, se encontró que el multinodular fue más frecuente en mayores de 44 años (49% vs 38,6%). En cuanto al tipo histológico, el carcinoma papilar fue el más frecuente en ambas presentaciones 35 (92,1%) en bocio uninodular y 40 (87%) en multinodular.

Tabla V. Clasificación de riesgo y terapia post-cirugía de los pacientes con carcinoma de tiroides, según sexo

Variables	Todos	Femenino	Masculino
Clasificación TNM (n=129; F=107; M=22)			
Estadio I	83 (64,3)	71 (66,4)	12 (54,5)
Estadio II	15 (11,6)	13 (12,1)	2 (9,1)
Estadio III	19 (14,7)	13 (12,1)	6(27,3)
Estadio IVA	10 (7,8)	9 (8,4)	1 (4,5)
Estadio IVB	1 (0,8)	1 (0,9)	--
Estadio IVC	1 (0,8)	--	1 (4,5)
Clasificación Riesgo (n=129; F=107; M=22)			
Bajo	77 (59,7)	68 (63,6)	9 (40,9)*
Moderado	45 (34,9)	33 (30,8)	12 (54,5)
Alto	7 (5,4)	6 (5,6)	1 (4,5)
Terapia Supresiva (n=61; F=53; M=8)			
Supresión	30 (49,1)	23 (43,9)	7 (87,5)
Dosis Levotiroxina (µg/día)	154,07 ± 40,65	156,52 ± 37,99	136,11 ± 56,05
Dosis de Radioyodo (n=171; F=147; M=24)			
100	22 (12,9)	20 (13,6)	2 (8,3)
150	101 (59,1)	83 (56,5)	18 (75)
200	48 (28,1)	44 (29,9)	4 (16,7)
Tiroglobulina (n=37; F=32; M=5)			
Suprimida	24 (64,8)	20 (62,5)	4 (80,0)
Recidivas (n=173; F=148; M=25)			
	14 (8,1)	12 (8,1)	2 (8,0)

Datos en N (%). * p<0,05

La extensión extracapsular se presentó con mayor frecuencia en el bocio multinodular, en 20 (54,1%) de los casos vs 5 (16,1%) en el bocio uninodular ($p<0,008$). Así mismo, la invasión linfática estuvo presente con mayor frecuencia en el bocio multinodular 11 (29,7%) vs 3 (10,3%) con diferencia significativa ($p<0,05$). No hubo diferencia significativa en cuanto a la invasión vascular entre ambas presentaciones. La clasificación TNM fue de mejor pronóstico en el bocio uninodular, clasificado como Estadio I al 87,9% de los pacientes, mientras que en el bocio multinodular, los Estadios II al IV se presentaron en el 45% de los casos ($p<0,008$). Los bocios multinodulares fueron asociados a mayor riesgo de recidiva (Moderada-Alta) cuando se utilizó la Clasificación de Riesgo según ATA, 16 (40,0%) vs 8 (24,2%), aunque no hubo diferencia significativa (Tabla VI).

Al comparar las características de pronóstico con el nivel de riesgo según ATA se encuentra que en 129 pacientes, el 55,8% de los mayores de 44 años presentaban riesgo moderado o alto de recurrencia, mientras que el 63,6% de los menores de 44 años presentaban bajo riesgo; la posibilidad de presentar moderado o alto riesgo de recidiva fue 2,2 veces mayor si el paciente era mayor de 44 años (Odds Ratio 2,2; IC95%: 1,07 a 4,52; $p<0,05$). En 95 pacientes estuvo disponible el tamaño tumoral, el riesgo moderado-alto se asoció con mayor tamaño del nódulo (1-4 cm y más de 4 cm; $p<0,05$). La dosis de I^{131} estuvo disponible en 115 pacientes y esta fue superior en los pacientes con moderado y alto riesgo de recurrencia, sólo 1 paciente clasificado como riesgo moderado-alto recibió dosis de 100 uCi de I^{131} , mientras que 14 (20,0%) de los de bajo riesgo recibieron esta dosis; la dosis de 150 uCi de I^{131} fue administrada a 49 (70%)

Tabla VI. Características clínicas y anatómo-patológicas en los pacientes con carcinoma de tiroides según tipo de bocio uni o multinodular

Variabes	Bocio Uninodular. n=44	Bocio Multinodular. n=51
Edad > 44 años	17 (38,6)	25 (49,0)
Sexo F / M	35(79,5) / 9 (20,5)	41 (80,4) / 10 (19,6)
Tipo Histológico (Uni= 38; Multi= 46)		
Papilar	35 (92,1)	40(87,0)
Folicular	3 (7,9)	6 (13,0)
Extensión Extracapsular (Uni:31; Multi:37)	5 (16,1)	20 (54,1)**
Invasión Linfática (Uni:29; Multi:37)	3 (10,3)	11 (29,7)*
Invasión Vascular (Uni:24; Multi:32)	3 (12,5)	4 (12,5)
Recidiva (Uni:40; Multi: 48)	3 (7,5)	2 (4,2)
Estadio TNM (Uni: 33; Multi: 40)		
Estadio I	29 (87,9)	22 (55,0)**
Estadio II-IV	4 (12,1)	18 (45,0)
Riesgo Moderado-Alto (Uni: 33; Multi: 40)	8 (24,2)	16 (40,0)

Datos en N (%). *p<0,05; **p<0,008

pacientes de bajo riesgo y a 16 (35,6%) pacientes con riesgo moderado-alto; la mayor dosis, 200 uCi de I¹³¹ fue administrada a 7 (10%) pacientes clasificados como bajo riesgo y a 28 (62,2%) pacientes de riesgo moderado-alto (p<0,0001). En 109 pacientes se asoció la extensión extracapsular con el riesgo de recidiva, encontrando que un 69,8% de los pacientes de moderado y alto riesgo presentaban extensión extracapsular, mientras que sólo el 18,2% de los pacientes de bajo riesgo presentaba dicha complicación; así los pacientes clasificados como de moderado y alto riesgo presentaban 10,38 veces más riesgo de extensión extracapsular (Odds ratio 10,38; IC95%: 4,21-25,61; p=0,0001). En 93 casos se realizó la asociación entre el riesgo de recurrencia y la presencia de metástasis ganglionar, el 100% de los pacientes de bajo riesgo no presentaron metástasis ganglionar, mientras que el 64,1% de los pacientes clasificados con moderado y alto sí las presentaron; se evidenció 4,85 veces más riesgo de presentar metástasis ganglionares en los grupos de moderado y alto riesgo (Odds Ratio: 4,85; IC95%: 3,04-7,74; p=0,0001). De 116 pacientes que tenían disponible la información, hubo solo 6 casos de recidiva del CDT, 5 de los cuales estaban clasificados con riesgo moderado-alto (p<0,05) (Tabla VII).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados semejan lo que ya se ha evidenciado en la literatura previa en cuanto a las características del cáncer de tiroides, esto es, más frecuente en el sexo femenino, en la cuarta década de la vida, siendo la variedad histológica más frecuente en ambos sexos el carcinoma papilar^{3,19,28,29}. Es importante hacer notar que del total de pacientes registrados para el estudio, el 62,8% fueron valorados por el servicio de endocrinología después de haber sido intervenidos quirúrgicamente, acuden con la finalidad de recibir el tratamiento con I¹³¹, esto se debe a que nuestra institución es uno de los pocos centros que ofrece terapia con radioyodo en los Andes y explica la deficiencia de datos encontrados al recopilar la información de las historias clínicas. Al igual que lo descrito en un trabajo similar realizado en México, el motivo de consulta más frecuente reportado fue la presencia de nódulo tiroideo en el 97,4% sin diferencia entre los sexos. En nuestro trabajo, la disfagia fue el segundo síntoma más frecuente en mujeres (21,3%), mientras que en hombres, la presencia de adenomegalias laterocervicales fue el segundo más frecuente (13,6%), este hallazgo difiere de la literatura donde la presencia de adenopatía es

Tabla VII. Asociación de la clasificación de riesgo con indicadores de pronóstico en los pacientes con carcinoma de tiroides

Variables	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado-Alto	Odds Ratio
Edad (n=129;RB:77; RM-A:52)			
≤ 44 años	49 (63,6)	23 (44,2)*	2,20
> 44 años	28 (36,4)	29 (55,8)	IC95%: 1,07-4,52
Tamaño del Nódulo: (n=95; RB:57;RM-A:38)			
<1 cm	13 (22,8)	7 (18,4)*	
1 - 4 cm	34 (59,6)	18 (47,3)	
>4 cm	10 (17,5)	13 (34,2)	
Dosis de Radioyodo (n=115, BR:70;RM-A:45)			
100 uCi	14 (20,0)	1 (2,2)**	
150 uCi	49 (70,0)	16 (35,6)	
200 uCi	7 (10,0)	28 (62,2)	
Extensión Extracapsular (n=109; RB:66;RM-A:43)			
	12 (18,2)	30 (69,8)**	10,38 IC95%: 4,21-25,61
Mt. Ganglionar (n=93; RB:54; RM-A:39)			
	0(0,0)	25 (64,1)**	4,85 IC95%: 3,04-7,74
Recidivas (n=116; BR:70;RM-A:46)			
	1 (16,7)	5 (83,3)*	

* p<0,05; **p<0,0001

reportada como el motivo de consulta sólo en el 2,8% de los casos²¹.

Una diferencia importante de destacar con lo reportado en la literatura es la mayor incidencia del cáncer tiroideo en bocio multinodular que en bocio uninodular (52,6% vs 45,4%) sin diferencia entre sexos. En la literatura no se describe el bocio multinodular como un factor de riesgo para cáncer tiroideo, sin embargo esto no garantiza que no se pueda desarrollar en este tipo de bocio. Esta etiología debe sospecharse cuando exista un nódulo dominante, de crecimiento rápido, consistencia firme y que se acompañe de disfonía y síntomas compresivos. La deficiencia de yodo se ha asociado con menor riesgo de malignidad en bocio uni y multinodular, sin embargo la frecuencia de carcinoma en bocio multinodular en estas zonas es en promedio del 8% (9% en mujeres y 4% en hombres)³⁰. La frecuencia general reportada de carcinoma tiroideo en bocio multinodular puede variar desde un 7,5% hasta un 13,7% de los casos en estudios histopatológicos definitivos, y la variedad histológica más frecuentemente encontrada es el papilar, su tamaño puede variar ampliamente³⁰⁻³⁵. Nuestros resultados podrían

deberse a la ubicación de la población estudiada en una zona con antecedente de ser endémica de bocio, con alta incidencia de bocio multinodular.

A diferencia de otros estudios donde la PAAF es el método más eficiente para la detección de carcinoma tiroideo y puede realizar el diagnóstico apropiado de los nódulos tiroideos hasta en el 89,5% de los casos³⁶, en nuestro caso sólo en el 43,7% tuvo PAAF positiva, por lo tanto, el resultado negativo no excluye la presencia de cáncer sobre todo en bocio multinodular donde se incrementa el margen de error para la toma de la muestra³³; de igual forma, en nuestro servicio no se cuenta con equipo de ultrasonido ni personal fijo asignado para realizar la guía ultrasonográfica en el momento de la PAAF, hechos que desmejoran la calidad de la toma de la muestra y terminan afectando la veracidad de la misma. El resultado predictivo del ultrasonido fue mayor, el 75,9% de los pacientes presentaron nódulo sospechoso a la ecografía, este resultado puede compararse con los de la bibliografía donde se demuestra que los criterios ecográficos sospechosos de malignidad pueden ser de gran utilidad y llegar a predecir hasta un 100% de malignidad³⁷.

Al igual que en la literatura, en nuestro trabajo, el sexo masculino presenta mayor agresividad del carcinoma tiroideo^{4,12,20,29}, el tamaño del nódulo maligno fue de mayores dimensiones en el sexo masculino, el 95% con tamaño del nódulo > 1cm, ameritaron disección ganglionar en el 50% de los casos con diferencia significativa al compararlo con el sexo femenino que solo en el 19,7% de los casos fue necesaria, y aunque no hubo diferencia significativa, presentaron mayor frecuencia de metástasis ganglionares y extensión extracapsular del tumor.

El carcinoma folicular, como se describe en la literatura, se presenta con mayor frecuencia en personas mayores, en la quinta década de la vida^{1,4,5}, en nuestra serie, el 82,8% de los carcinomas foliculares se presentó en personas de más de 44 años.

La mayoría de nuestros pacientes, 64,3% fueron clasificados como estadio I, y el 59,7% del total de nuestros pacientes se encontraban en riesgo de recurrencia bajo, sin embargo nuevamente el sexo masculino se manifiesta con mayor agresividad ya que el 54,5% fue clasificado con riesgo moderado de recurrencia. Este resultado es comparable al reportado en la literatura donde hasta un 25% de los pacientes masculinos se presentan en un estadio 3 de la enfermedad en el momento del diagnóstico, a diferencia del sexo femenino en el que sólo el 15% de ellas lo presenta²⁹.

A pesar de los pocos datos de seguimiento con los que se cuenta, debido a que muchos de nuestros pacientes solo acudieron a recibir el tratamiento con I¹³¹ y luego continuaban su control en otro centro asistencial, se pudo comprobar que un 64,8% logró valores suprimidos de Tg y solo se reportó recidiva en el 8,1% de los casos. Al asociar el tipo de bocio (uninodular y multinodular) con otras variables de importancia pronóstica, se pudo observar que en el bocio multinodular estuvieron presentes con mayor frecuencia la extensión extracapsular y la invasión linfática confiriéndole a este tipo de bocio una conducta de mayor agresividad. La clasificación TNM fue

estadio I y la clasificación de riesgo fue bajo en la mayoría de los pacientes con bocio uninodular.

Al igual que lo descrito en la literatura, la presencia de extensión extracapsular y metástasis ganglionares aumentan el riesgo de recurrencia³⁸; al realizar las asociaciones entre el riesgo de recurrencia y la extensión extracapsular, así como las metástasis ganglionares, se demostró claramente que los pacientes clasificados con moderado y alto riesgo tenían 10,38 veces más posibilidades de presentar extensión extracapsular y 4,85 veces más posibilidades de metástasis ganglionares. Los pacientes mayores de 44 años se encontraban entre los grupos con moderado y alto riesgo de recurrencia, como es descrito en la literatura, edades mayores son asociadas a peor pronóstico en estos pacientes^{4,5,9,26,39}.

Así mismo se evidenció, al igual que en estudios previos, que el carcinoma de tiroides bien diferenciado es de buen pronóstico siempre y cuando el diagnóstico sea oportuno y el tratamiento esté basado en tiroidectomía total asociado a terapia ablativa con yodo radioactivo y dosis supresivas de levotiroxina, excepto en los microcarcinomas, y además, esté unido a un seguimiento adecuado²¹.

En nuestro hospital, a pesar de tener pocos recursos y a que nuestros pacientes muchas veces comenzaron su tratamiento en otros centros asistenciales, se han seguido las guías de tratamiento elaboradas por expertos, lo que nos permite obtener estos resultados semejantes a los descritos en la literatura. De acuerdo a nuestros hallazgos, se concluye que las características clínicas, el manejo y la evolución de este grupo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides es similar al reportado en la literatura, excepto por una presentación más frecuente con bocio multinodular, el cual mostró un patrón más agresivo. Un vez más queda demostrada la validez de la clasificación de riesgo en predecir probables recidivas. Es necesario realizar un adecuado registro de las evaluaciones y del seguimiento de los pacientes en la historia clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, Dickey RA, Duick DS, Garber JR, Hay ID, Kukora JS, Lando HM, Schorr AB, Zeiger MA; Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202-220.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
3. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
4. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Grupo de Consenso en Tiroides. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. 2009. Accesado en Enero 2016. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Alejandro_Sosa6/publication/268265701_Guia_Clinica_para_el_Diagnostico_y_Tratamiento_del_Cancer_Diferenciado_de_Tiroides_Sociedad_Mexicana_de_Nutricion_y_Endocrinologia_Grupo_de_Consenso_en_Tiroides/links/563e8b6c08ae34e98c4d97f3.pdf
5. Gómez R, Iglesias GS, Gutiérrez CM. Carcinoma de tiroides. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Actitudes terapéuticas. TSHr y tiroglóbulina sérica en el manejo del carcinoma diferenciado tiroideo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid. España. 2008. Accesado en Febrero 2016. Disponible en: <http://docplayer.es/15820360-Introduccion-actualizacion-d-rigopoulou-i-gomez-lobo-s-guadalix-iglesias-y-m-calatayud-gutierrez.html>
6. Lee SM1, Kwak KH. Risk factors and a predictive model for thyroid cancer in Korean women. *Cancer Nurs* 2010;33:310-319.
7. American Cancer Society. Thyroid Cancer. Early Detection, Diagnosis, and Staging 2015. Accessed in January 2016. Available in: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging.html>
8. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated Thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. doi: 10.1155/2012/618985.
9. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: New paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:227-247.
10. Kloos RT. Papillary thyroid cancer: medical management and follow-up. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:323-338.
11. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2010.
12. Mazzaferri EL, Kloos R. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463.
13. Alvarez Garcia E, Labandeira Martinez A. Seguimiento bioquímico del cáncer diferenciado de tiroides. *Ed Cont Lab Clín* 2011;14:127-142.
14. Chung JK, Cheon GJ. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: the first targeted therapy in oncology. *Endocrinol Metab* 2014;29:233-239.
15. Valenciaga J, Galán Y, Tursos S, Piña Y, Navarro D, Borroso O. Cáncer de tiroides en Cuba: estudio de 14 años. *Rev Cubana Endocrinol* 2005;16: versión Online.
16. Paja Fano M, Oleaga A, López I, Moreno C, Ruiz A, Elorza R. Análisis epidemiológico del carcinoma tiroideo en el Hospital de Basurto durante el período 1996-2000. *Endocrinol Nutr* 2007; 54:294-298.
17. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-2167.
18. Kendall Taylor P. Managing differentiated thyroid cancer. Better management can improve survival in this curable cancer. *BMJ* 2002;324:988-989.
19. Lebastchi AH, Callender GG. Thyroid cancer. *Curr Probl Cancer* 2014;38:48-74.
20. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014;81:Suppl 1:1-122.
21. Flores-Ortega A, Rivera-López E, Guillén-González MA, Vergara-López A. Cáncer de tiroides: Revisión de casos del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev Endocrinol Nutr* 2010;18:11-17.

22. Rodríguez O. Cáncer del tiroides. *Gac Méd Caracas* 2001;109:468-487.
23. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2010, Caracas. Venezuela. Septiembre 2012. Accesado en Enero 2016. Disponible en: <http://www.bvs.gob.ve/anuario/Anuario2010.pdf>
24. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2011, Caracas. Venezuela. Septiembre 2014. Accesado Enero 2016. Disponible en: <http://www.bvs.gob.ve/anuario/Anuario2011.pdf>
25. Guzmán F, Molina JL, Reyes J. Carcinoma de tiroides en un área endémica y no endémica de bocio: estudio comparativo de 88 casos en el Estado Trujillo y Estado Zulia. *Rev Venez Oncol* 1996;8:56-62.
26. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CH, Haller D, Morrow M, eds. *AJCC. Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
27. Pacini F, De Groot L. *Thyroid neoplasia*. South Dartmouth, MA, USA: Endocrine Education Inc.; 2006. Accesado en Enero 2016. Disponible en: www.thyroidmanager.org. Última actualización: Julio 2009.
28. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, Dickey RA, Duick DS, Garber JR, Hay ID, Kukora JS, Lando HM, Schorr AB, Zeiger MA; Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocr Pract* 2001;7:202-220.
29. Johnston L, Tran Cao HS, Chang DC, Bouvet M. Sociodemographic Predictors of survival in differentiated thyroid cancer: results from the SEER Database. *ISRN Endocrinology* 2012;2012. Article ID 384707, 8 pages.
30. Stiges-Serra A, Insenser JS. *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía Endocrina. Capítulo 7. Bocio Multinodular*. España 1999. Pág 64-72.
31. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg* 1992;79:266-267.
32. Medeiros-Neto, G. Multinodular goiter. *Thyroid Disease Manager*. Last Updated: Junio 2016. Accesado en Octubre 2016. Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/multinodular-goiter/>
33. Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter *Arch Surg* 2004;139:179-182.
34. Gandolfi P, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004;75:114-117.
35. Pacini F, De Groot L. *Thyroid neoplasia*. South Dartmouth, MA, USA: Endocrine Education Inc.; 2006. Disponible: www.thyroidmanager.org. Última actualización: Julio 2009.
36. Ceratti S, Giannini P, Antenor de Souza R, Fermoze Rodrigues O. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: assessment of the ideal number of punctures. *Radiol Bras* 2012;45:145-148.
37. Fernandez Sanchez J. Clasificación TIRADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. *Rev Argent Radiol* 2014;78:138-148.
38. Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med* 2006;9:156-162.
39. Garavito G, Llamas Olier A, Cadena E, De Los Reyes A, Hurtado G, Rojas L, Romero A, Martínez MC, De Francisco J, Mejía MC. Manejo multidisciplinario del cáncer de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cancerol* 2010;14:65-77.

CASO CLÍNICO

TRANSEXUALIDAD Y SÍNDROME DE KLINEFELTER. ¿CARIOTIPO, IMPRESCINDIBLE EN EL PROTOCOLO DE REASIGNACIÓN DE SEXO? A PROPÓSITO DE UN CASO

Mary Carmen Barrios, Seilee Hung, Rebeca Silvestre, Mónica Ramírez, Yajaira Zerpa.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 60-64

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de transexualidad y síndrome de Klinefelter, asociación infrecuente.

Caso Clínico: Paciente masculino de 32 años de edad, quien refiere discomfort con su sexo fenotípico y orientación conductual hacia patrón sexual femenino desde la infancia temprana, conocido y tratado por Psiquiatría. Acudió a nuestra consulta ocho años atrás, con modales y apariencia femenina, para manejo farmacológico. Se indicó tratamiento con terapia estrogénica y análogos de GnRH (Triptorelina 11,25 mg cada tres meses). Antecedentes personales: Ginecomastia desde la infancia. Diagnóstico genético de síndrome de Klinefelter (46XY/47XXY). Examen físico: Peso 71,5 kg, Talla: 1,66 m, IMC: 26 kg/m², desproporción de segmentos corporales con predominio del inferior, ginecomastia grado II, genitales con hipoplasia escrotal, volumen testicular 10 cc ambos. Paciente quien inicia transición de hombre a mujer hace más de 10 años, actualmente integrado a la sociedad en su rol de género femenino, en espera de reasignación de sexo definitiva.

Conclusión: La transexualidad es la condición según la cual una persona nace con un sexo específico (genético, gonadal, genital y fenotípico) pero se siente y se percibe del sexo opuesto. Como consecuencia busca adecuar su cuerpo y cambiar su apariencia física, a través de métodos farmacológicos y quirúrgicos. En nuestro caso el paciente es portador de una anomalía cromosómica que conduce a un fallo testicular primario, que en la mayoría de los casos no se asocia con trastornos de identidad de género, según lo revisado en la literatura. A pesar de que el análisis cromosómico no es considerado transcendental en el manejo de la reasignación de sexo, se impone como exploración complementaria para descartar la asociación de alteraciones hormonales que pudieran condicionar algún tipo de trastorno conductual y otras complicaciones.

Palabras clave: Transexualidad, Síndrome de Klinefelter, sexo genético, gonadal, genital, fenotípico.

TRANSEXUALITY AND KLINEFELTER SYNDROME. CARIOTIPO, IMPRESCINDIBLE IN THE PROTOCOL OF REASIGNATION OF SEX? ABOUT A CASE

ABSTRACT

Objective: To present a case of transsexuality and Klinefelter syndrome, an uncommon association.

Case Report: A 32-year-old male patient, who reported discomfort with his phenotype sex and behavioral orientation towards female sexual pattern from early childhood, known and treated by Psychiatry. She came to

Artículo recibido en: Mayo 2016. Aceptado para publicación en: Enero 2017.
Dirigir correspondencia a: Mary Carmen Barrios. Email: mcbc19@hotmail.com

our practice eight years ago, with manners and feminine appearance, for pharmacological management. Treatment with estrogen therapy and GnRH analogues (Triptorelin 11.25 mg every three months) was indicated. Personal history: Gynecomastia since infancy. Genetic diagnosis of Klinefelter syndrome (46XY/47XXY). Physical examination: Weight 71.5 kg, Height: 1.66 m, BMI: 26 kg/m², disproportion of body segments with predominance of inferior, gynecomastia grade II, genitalia with scrotal hypoplasia, testicular volume 10 cc both. Patient who initiates transition from man to woman more than 10 years ago, currently integrated into society in her role of female gender, awaiting definitive reassignment of sex.

Conclusions: Transsexuality is the condition according to which a person is born with a specific sex but feels and is perceived of the opposite sex. As a consequence he seeks to adapt his body and change his physical appearance, through pharmacological and surgical methods. In our case, the patient has a chromosomal anomaly leading to a primary testicular failure, which in most cases is not associated with gender identity disorders, as reviewed in the literature. Although the chromosomal analysis is not considered transcendental in the management of the sex reassignment, it is imposed as complementary exploration to rule out the association of hormonal alterations that could condition some type of behavioral disorder and other complications.

Key words: Transsexuality, Klinefelter syndrome, genetic sex, gonadal, genital, phenotypic.

INTRODUCCIÓN

La identidad sexual es la convicción personal que tiene cada individuo de ser hombre o mujer, es decir, el sentimiento de pertenecer a un determinado sexo, biológica y psicológicamente¹. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) define la transexualidad como "un deseo de vivir y ser aceptado como miembro del sexo opuesto, usualmente acompañado por una sensación de incomodidad con, o inadecuación del propio sexo anatómico, y un deseo de recibir cirugía y tratamiento hormonal para hacer al propio cuerpo tan congruente como sea posible con el sexo preferido"². También es conocida como Síndrome de Harry Benjamin, en honor al autor que usó por primera vez el término transexualismo en 1948. Recientemente se conoce el término "Disforia de Género" en sustitución de "Trastorno de Identidad de Género", según la nueva edición del sistema de clasificación DSM V (2013)³.

En el último siglo, la reasignación de género ha sido más frecuente como motivo de consulta médica, ya sea para inicio de tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, por lo que en la actualidad se debe individualizar a cada paciente para garantizar la mejor opción terapéutica disponible. Las Normas de Atención para el Trastorno de Identidad de Género "Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association" (HBIGDA) fueron pu-

blicadas en el año 1979, y han proporcionado a los profesionales de la medicina las directrices generales para la evaluación y el tratamiento de las personas transexuales⁴, y cuyas múltiples ediciones han sido junto a las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Personas Transexuales de la Sociedad de Endocrinología, parte importante en la orientación médica actual. Estas engloban los siguientes aspectos: 1) Valoración por un profesional de salud mental con formación en psicopatología del desarrollo del niño y del adolescente, el cual será el encargado de realizar el diagnóstico de disforia de género. 2) Asegurar que los solicitantes entiendan los efectos reversibles e irreversibles de supresión y estimulación hormonal, y dar consideraciones sobre el tratamiento quirúrgico. 3) Orientación y asesoramiento con respecto a las opciones de fertilidad⁵.

La evaluación endocrinológica implica una buena anamnesis, con antecedentes patológicos y familiares, hábitos psicobiológicos y toxicológicos, examen físico completo y paraclínicos, que incluyan perfil metabólico y hormonal (evaluación del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal). El endocrinólogo tiene un papel determinante en el régimen farmacológico antes y después del procedimiento quirúrgico, siempre y cuando el paciente cumpla con una serie de requisitos como ser mayor de edad, conocimiento de los efectos

adversos de la terapia hormonal, experiencia de vida real con sexo decidido por lo menos 3 meses y salud mental estable^{5,6}. La transición médica consiste en el uso de terapia hormonal para inducir características sexuales secundarias que afirmen el fenotipo deseado, al mismo tiempo que supriman los niveles hormonales endógenos del individuo. Para transexuales masculinos usualmente se requiere el uso de testosterona mientras que en transexuales femeninas son típicamente usadas combinaciones de estrógenos con bloqueantes androgénicos o análogos de GnRH^{7,8}.

No hay consenso sobre la necesidad de realizar cariotipo a todos los pacientes que desean reasignación del sexo como parte del protocolo de estudio. Un trabajo realizado con 368 personas transexuales demostró anomalías del cariotipo solo en un 2,45% de los casos, sugiriendo que el cariotipo proporciona información limitada en los pacientes transexuales⁹. Sin embargo, es importante conocer que existe en la actualidad una gran variedad de patologías que se incluyen dentro de los trastornos de diferenciación sexual que pueden ser parte de la susceptibilidad de esa disforia de género. El síndrome de Klinefelter se considera la anomalía cromosómica más común en humanos, siendo parte de la clasificación de los trastornos de diferenciación sexual, cuya incidencia es de 1 por cada 500 a 700 recién nacidos vivos varones. Fue descrito en 1942 por Harry Klinefelter y col, quienes estudiaron nueve pacientes con ginecomastia, testículos pequeños, azoospermia y concentración elevada de gonadotropinas. Se basa en una alteración genética que se desarrolla por la separación incorrecta de los cromosomas homólogos; cuenta, como mínimo, con un cromosoma X extra, dando lugar en el 75% de los casos a un cariotipo 47, XXY¹⁰⁻¹².

CASO CLÍNICO

Paciente masculino actualmente de 32 años de edad, quien refiere disconfort con su sexo fenotípico y orientación conductual hacia patrón sexual femenino desde la infancia temprana, es conocido y tratado por el servicio de Psiquiatría

desde hace varios años. Acudió a nuestra consulta ocho años atrás con modales y apariencia femenina, para manejo farmacológico; se indicó tratamiento con terapia estrogénica y análogos de GnRH (Triptorelina 11,25 mg cada tres meses). Antecedentes personales: Ginecomastia desde la infancia. Ambiente familiar sin alteraciones, con predominante presencia masculina. Diagnóstico genético a los 20 años de síndrome de Klinefelter (46XY/47XXY). Examen físico: Peso 71,5 kg, Talla: 1,66 m, IMC: 26 kg/m², desproporción de segmentos corporales con predominio del inferior, discreta hipoplasia medio facial, labios gruesos, nariz de base ancha, ginecomastia grado II, genitales con hipoplasia escrotal, volumen testicular 10 cc ambos. Paciente quien inicia transición de hombre a mujer hace más de 10 años, actualmente integrado a la sociedad en su rol de género femenino, en espera de reasignación de sexo definitiva.

DISCUSIÓN

El desarrollo humano normal requiere la compatibilidad entre el sexo genético, el sexo gonadal, el sexo genital, las características somáticas (sexo fenotípico) y el sexo psíquico. Este último, llamado con frecuencia género, comprende 3 elementos: la identidad de género (auto estimación del individuo), el rol de género (estimación objetiva ante la sociedad del individuo) y la orientación sexual (heterosexual u homosexual)¹³. Se creía que el sexo psíquico dependía sólo de influencias socio-ambientales como la crianza, el aprendizaje y la elección individual. Aunque el proceso de diferenciación sexual del cerebro humano no está completamente dilucidado, se ha hecho evidente que las hormonas endógenas más los factores socio ambientales influyen en las diferencias de género⁹⁻¹¹. Estudios experimentales en animales revelan que la acción transitoria de esteroides sexuales durante el período perinatal de la vida es crucial para el dimorfismo de comportamiento sexual (masculino o femenino) en la edad adulta^{14,15}.

Los pacientes con disforia de género presentan un desafío único para los profesionales de salud,

y necesitan el apoyo de varias especialidades como psiquiatría, cirugía, sexología, urología y endocrinología. El endocrinólogo debe orientar y establecer un tratamiento oportuno de reemplazo hormonal para evitar las consecuencias médicas, y que le permita al paciente manejar las complicaciones psicológicas más frecuentes de la identidad de género durante cualquier etapa de la vida¹⁶. Estos pacientes deben contar con el apoyo y la información necesaria para que puedan transcurrir con una vida tan normal como sea posible. Por lo tanto, las decisiones sobre la asignación y reasignación de sexo de estos pacientes deben basarse en la adaptación social y sexual, y el manejo clínico debe minimizar el riesgo de crianza ambigua y del desarrollo de una apariencia física no acorde con el género¹⁷.

En nuestro caso, el paciente desde la infancia temprana presentó identidad de género hacia el sexo femenino, teniendo en cuenta que su educación familiar fue orientada en un entorno socio-ambiental masculino, lo cual ocasionó un trastorno emocional que lo llevó a solicitar orientación psiquiátrica y terapéutica para definir con certeza su reasignación de sexo. Durante su evaluación se realizó el diagnóstico de síndrome de Klinefelter a través del estudio genético. La gran mayoría de los pacientes con este síndrome mantienen su orientación masculina pese al hipogonadismo característico⁹.

Las anomalías cromosómicas son infrecuentes y no parecen estar asociadas con el trastorno de

identidad de género, evidenciando una prevalencia baja de 1,5% de aberraciones cromosómicas en general^{16,18}. Auer y col describen en su serie solo un paciente transexual de hombre a mujer (0,6%) que presentó un cariotipo 47,XXY, compatible con síndrome de Klinefelter¹⁹. Estos resultados están de acuerdo con los presentados por Inoubli y col⁹, quienes informaron una frecuencia semejante de anomalías en el cariotipo, solo 2,45% en una igualmente amplia muestra de transexuales.

El papel más importante del endocrinólogo es el tratamiento hormonal; en nuestro caso se utilizó la asociación de tratamiento estrogénico para estimular la feminización del paciente, más análogos de GnRH para suprimir el eje gonadal y evitar la masculinización del mismo, a pesar del hipogonadismo hipergonadotrópico. Al respecto existen varios esquemas de tratamiento que se muestran en la tabla I^{17,8}.

Se considera importante la presentación y revisión de nuestro caso ya que es muy escasa la asociación de transexualidad y síndrome de Klinefelter reportada en la literatura, no existe hasta ahora ninguna descripción fisiopatológica concluyente, de anomalías en los cromosomas que se encuentren directamente vinculadas con la transexualidad.

CONCLUSIÓN

La transexualidad es la condición según la cual una persona nace con un sexo específico (genético,

Tabla I. Regímenes Hormonales feminizantes en personas Transexuales

	Dosis de inicio	Dosis Promedio	Dosis Máxima
Estrógenos			
Estradiol oral	2 mg/día	4 mg/día	8 mg/día
Estradiol en parche	25 mcg/día	100 mcg/día	200 mcg/día
Valerato de Estradiol IM	5 mg IM c/2 semanas	20 mg IM c/2 semanas	20 mg IM c/2 semanas
Bloqueantes Androgénicos			
Espironolactona	50 mg/día	200-300 mg/día	400 mg/día
Ciproterona	50 mg/día	50 mg/día	100 mg/día
Finasteride	1 mg/día	1-5 mg/día	5 mg/día
Análogos de GNRH	3,75 mcg/mensual	---	---

Adaptado de Radix 2016⁷ y Hembree *et al* 2009⁸

gonadal, genital y fenotípico) pero se siente y se percibe del sexo opuesto. Como consecuencia, busca adecuar su cuerpo y cambiar su apariencia física, a través de métodos farmacológicos y quirúrgicos. En nuestro caso el paciente es portador de una anomalía cromosómica que conduce a un fallo testicular primario, que en la mayoría de los casos no se asocia con trastornos de identidad de género, según lo revisado en la literatura. A pesar de que el análisis cromosómico no es considerado trascendental en el manejo de la reasignación de sexo, se impone como exploración complementaria para descartar la asociación de alteraciones hormonales que pudieran condicionar algún tipo de trastorno conductual y otras complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bullough VL. Transsexualism in history. *Arch Sex Behav* 1975;4:561-571.
2. Becerra-Fernandez A. Transexualidad: la búsqueda de una identidad. Editorial: Díaz de Santos. Madrid, España, 2003.
3. Rodríguez MF, García-Vega E. Surgimiento, evolución y dificultades del diagnóstico del transexualismo. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012;32:103-119.
4. Goiar Ch, Sannier V, Toulet, M. La historia del transexualismo. Artículo de la página del Síndrome de Harry Benjamin 2005. Accesado en Enero 2016. Disponible en: <http://www.shbinfo.org>.
5. HBGIDA. Standards of care for gender identity disorders (Sixth Version). 2001. Accessed on January 2016. Available in: <http://www.wpath.org/documents2/Spanish%20Translation%20-%20SOC>.
6. Grupo de Trabajo sobre Trastornos de Identidad de Género. Trastornos de identidad de género: Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr* 2003;50:19-33.
7. Radix AE. Medical transition for transgender individuals (Chapter 9). In: Kristen L, Eckstrand J. Lesbian, gay, bisexual and transgender healthcare. A clinical guide to preventive, primary, and specialist care. Springer 2016.
8. Hembree W, Kettner P, Delemarre H, Gooren L, Meyer W, Spack N, Tangpricha, V, Montori V. Endocrine treatment of transsexual persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3132-3154.
9. Inoubli A, De Cuyper G, Rubens R, Heylens G, Elaut E, Van Caenegem E, Menten B. Karyotyping, is it worthwhile in transsexualism? *J Sex Med* 2011;8:475-478.
10. Kebers F, Janvier S, Colin A, Legros JJ, Ansseau M. What is the interest of Klinefelter's syndrome for (child) psychiatrists? *Encephale* 2002;28:260-265.
11. Lopez JP. Estados intersexuales e hipogonadismo. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 7mo curso de formación de posgrado de Bilbao. 2001. Accesado en Enero 2016. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/intersexuales.pdf>
12. Seifert D, Windgassen K. Transsexual development of a patient with Klinefelter's syndrome. *Psychopathology* 1995;28:312-316.
13. Ku HL, Lin CS, Chao HT, Tu PC, Li CT, Cheng CM, Su TP, Lee YC, Hsieh JC. Brain signature characterizing the body-brain-mind axis of transsexuals. *PLoS One* 2013;8:e70808. doi:10.1371/journal.pone.0070808.
14. Wisniewski AB, Migeon CJ. Gender identity/role differentiation in adolescents affected by syndromes of abnormal sex differentiation. *Adolesc Med* 2002;13:119-128.
15. Kula K, Słowikowska J. Sexual differentiation of the human brain. *Przegl Lek* 2000;57:41-44.
16. Diamond M, Watson L. Androgen insensitivity syndrome and Klinefelter's syndrome: sex and gender considerations. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004;13:623-640.
17. Ngun T, Ghahramani N, Sánchez F, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:227-246.
18. Wylie K, Steward D. A consecutive series of 52 transsexual people presenting for assessment and chromosomal analysis at a gender identity clinic. *Int J Transgend* 2008;10:147-148.
19. Auer MK, Fuss J, Stalla GK, Athanasoulia AP. Twenty years of endocrinologic treatment in transsexualism: analyzing the role of chromosomal analysis and hormonal profiling in the diagnostic work-up. *Fertil Steril* 2013;100:1103-1110.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Primera página: *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. **Resumen:** Elaborado con un máximo de 250 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, **Palabras clave:** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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