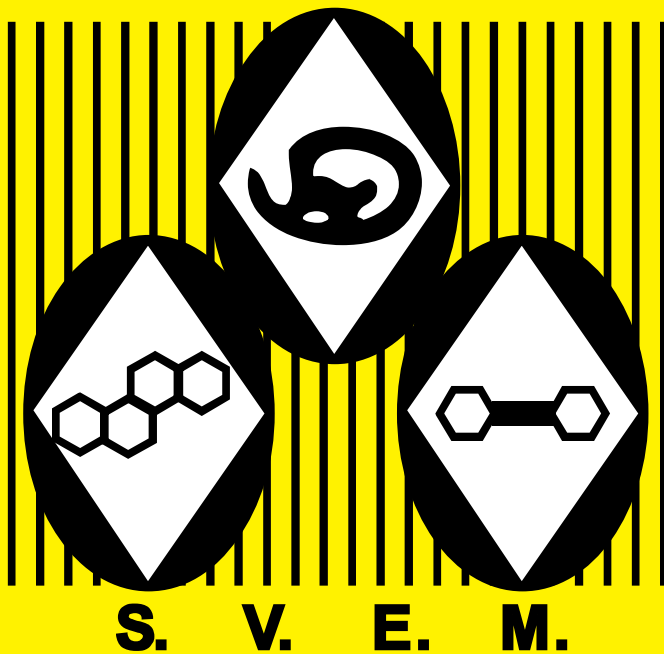


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 16 número 3: Octubre 2018 ISSN:1690-3110



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

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2016-2018.

PRESIDENTE:

Ingrid Yépez.

VICEPRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

SECRETARIO:

Roald Gómez.

TESORERO:

Tulio López

1er. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

2do. VOCAL:

Henry Marcano.

3er. VOCAL:

Gerardo Rojas.

DIRECCIÓN de la SVEM:

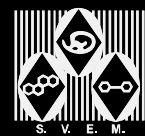
Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

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

Correo: svem1957@gmail.com.



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

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

CARACTERÍSTICAS **Periodicidad:** 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. 10.000 o \$ 20
Precio anual institucional: Bs. 7.500 o \$ 15

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

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

Contenido

EDITORIAL

- LA ENDOCRINOLOGÍA EN TIEMPOS DE CRISIS** 135
Claudio L Urosa

Revisiones

- SÍNDROME DE TESTÍCULO DISGENÉTICO: FACTORES DESENCADENANTES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.** 141
Juan P. Ronald Serrano Uribe, Gustavo Hernández Sandoval, Mariangel Abbate León, Darwing Villalta Gómez, Roald Gómez-Pérez

- ENDOCRINOLOGÍA DE LA PIEL.** 149
Carolina Martínez, Joaquín Domínguez

Originales

- REVALENCIA DE OBESIDAD, ALTERACIONES DE GLUCEMIA, DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN INDÍGENAS WARAOS. BARRANCAS, VENEZUELA.** 167
Jesús Brito Núñez, Priscilla Gastiaburú Castillo, Javier Cedeño Rondón, Erly Pérez Arciniega, Nafxiel Brito Núñez

- DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA: COMPARACIÓN CON DATOS DE 1982 Y ASOCIACIÓN CON CRECIMIENTO, ESTADO NUTRICIONAL Y ESTRATO SOCIOECONÓMICO (ESTUDIO CREDEFAR).** 179
Marisol Teresa Meza-Aldana, Yajaira Briceño, Roald Gómez-Pérez, Yajaira Zerpa, Nolis Camacho, José Luis Martínez, Mariela Paoli

Casos Clínicos

- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO ASOCIADO A SÍNDROME DE DANDY-WALKER. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.** 195
Ruth M Salas-Gutiérrez, Francisco Rondón

- HIPERTIROIDISMO CENTRAL Y GIGANTISMO SECUNDARIOS A MACROADENOMA PRODUCTOR DE TIROTROPINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 203
Darwing Villalta, Tibusay Miranda, Ronald Serrano, Mariela Paoli

- ÍNDICE ACUMULADO.** 211

- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 215

Contents

EDITORIAL

- ENDOCRINOLOGY IN TIMES OF CRISIS** 135
Claudio L. Urosa.

Reviews

- DISGENETIC TESTICULAR SYNDROME: TRIGGERING FACTORS AND CLINICAL PRESENTATION.** 141

Juan P. Ronald Serrano Uribe, Gustavo Hernández Sandoval, Mariangel Abbate León, Darwing Villalta Gómez, Roald Gómez-Pérez

- ENDOCRINOLOGY OF THE SKIN.** 149
Carolina Martínez, Joaquín Domínguez

Originals

- PREVALENCE OF OBESITY, GLYCEMIA ALTERATIONS, DIABETES AND HYPERTENSION IN THE WARAOS INDIANS. BARRANCAS VENEZUELA.** 167

Jesús Brito Núñez, Priscilla Gastiaturú Castillo, Javier Cedeño Rondón, Erly Pérez Arciniega, Nafxiel Brito Núñez

- PUBERTAL DEVELOPMENT IN GIRLS AND ADOLESCENTS OF THE CITY OF MÉRIDA, VENEZUELA: COMPARISON WITH 1982 DATA AND ASSOCIATION WITH GROWTH, NUTRITIONAL STATUS AND SOCIOECONOMIC STRATUM.** 179

Marisol Teresa Meza-Aldana, Yajaira Briceño, Roald Gómez-Pérez, Yajaira Zerpa, Nolis Camacho, José Luis Martínez, Mariela Paoli

CLINICAL CASES

- GROWTH HORMONE DEFICIENCY ASSOCIATED TO DANDY-WALKER SYNDROME. A PURPOSE OF A CLINICAL CASE.** 195

Ruth M Salas-Gutiérrez, Francisco Rondón

- CENTRAL HYPERTHYROIDISM AND GIGANTISM SECONDARY TO AMACROADENOMA PRODUCING THYROTROPIN AND GROWTH HORMONE. ABOUT A CASE.** 203

Darwing Villalta, Tibisay Miranda, Ronald Serrano, Mariela Paoli

- ACCUMULATED INDEX 2018.** 211

- INSTRUCTIONS TO AUTHORS.** 215

LA ENDOCRINOLOGÍA EN TIEMPOS DE CRISIS

Dr. Claudio L. Urosa^{1,2}

¹Centro Médico de Caracas. ²Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 135-139

La medicina como profesión y como servicio se encuentra enmarcada en la época y en la sociedad en la cual se desenvuelven sus profesionales y las personas a quien se dirige. De aquí se desprende que una buena política de estado exige una buena administración sanitaria y por lo tanto una buena medicina.

La salud de los seres humanos implica diversas vertientes íntimamente relacionadas: la biológica o física, la psicológica, la socio-ambiental y la ética. La socio-ambiental se refiere al papel de la sociedad y del estado¹. La Declaración de Alma-Ata entre sus postulados dice "... La salud es un derecho humano fundamental y alcanzar el más alto nivel de salud es un objetivo social"².

En las próximas líneas se revisa la situación actual de Venezuela, la situación de salud especialmente en el ámbito de la Endocrinología, el deber ético y sus fundamentos para nuestra actuación, lo que podemos y lo que no debemos hacer y las razones de nuestra esperanza.

Nuestro país vive actualmente una de las peores crisis de su historia en todos los campos: Social (solo basta ver la enorme conflictividad social), Económico con una inflación y empobrecimiento extremos, Político con un desgobierno y pérdida de las instituciones, Familiar con la separación de miles de personas. En lo educativo basta ver la deserción de alumnos y educadores y la ideologización de la educación. La terrible crisis sanitaria que vivimos con una desnutrición de la población. La inseguridad para nuestras

vidas y nuestros bienes. Las pésimas relaciones internacionales inclusive con pueblos hermanos. En lo laboral con una desvalorización del trabajo y por tanto de la productividad. Las libertades personales están cada vez más restringidas y todo esto con una falta de justicia y de respeto a la ética.

La situación de salud de los venezolanos ha retrocedido a límites impensables hace pocos lustros: resurgimiento de viejas endemias previamente controladas como la malaria, el sarampión y la difteria. El déficit nutricional en más de 60% de la población. El sistema sanitario público (hospitales y centros de salud) desmembrado con carencias graves de recursos diagnósticos como resonancia magnética, tomografía, laboratorio y terapéuticos (tratamiento de enfermos con cáncer, virus de inmunodeficiencia adquirida, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y renales). En el campo de la prevención, las condiciones no están mejor, como son las campañas de vacunación y la educación a la comunidad, la omisión es extrema. El número de muertes violentas en el año 2016 fue de 28.476³. A todo lo anterior se le unen: aumento de la mortalidad materna e infantil, deterioro de las instalaciones y edificaciones de salud, una carencia de profesionales, (solamente en la profesión médica han emigrado más de 20.000 profesionales). La ausencia de un boletín epidemiológico periódico (el último boletín es de 2016), la incorporación de profesionales de dudosa preparación y una brecha en el conocimiento cada vez mayor inclusive con los países vecinos.

Este deterioro ha llegado a tales extremos que la

Artículo recibido en: Agosto 2018. **Aceptado para publicación en:** Septiembre 2018.
Dirigir correspondencia a: Claudio Urosa. Email: claudiourosa@hotmail.com

revista The Lancet, la cual, en artículos previos presentó datos que no se correspondían con la realidad sobre nuestra situación sanitaria, dedica el editorial del 7 de Abril a nuestro país: “The collapse of the Venezuelan Health System” citando el último boletín epidemiológico y el informe nacional de hospitales que muestra la caótica situación⁴.

En lo que se refiere a la especialidad de la Endocrinología y el Metabolismo, se revisará la situación en: el ejercicio profesional, la educación y la investigación.

La atención de los pacientes con diabetes mellitus que constituyen aproximadamente un 10 a 11% de la población y es la quinta causa de muerte en nuestro país, es muy deficiente; no se cuenta con los recursos alimenticios necesarios, siendo la dieta siempre un pilar del tratamiento, no hay como realizar automedición de la glucosa, en pocos sitios se dispone de determinación de la Hemoglobina A1C confiable, no se cuenta con determinación de microalbuminuria, y pocos diabéticos tienen acceso a realizarse una fluororetinofotografía (FRG). Los diversos tipos de insulina escasean, cuesta mucho obtener agentes orales (metformina, inhibidores de la DPP4, glinidas, pioglitazona, entre otros fármacos) y mucho menos aquellos que hoy en día forman parte del esquema terapéutico como los inhibidores del cotransporte tubular sodio glucosa (empagliflozina) o los agonistas de las incretinas (exenatide, liraglutide, etc). Estos enfermos no encuentran con facilidad medicamentos para la hipertensión arterial, dislipidemia, neuropatía periférica o diálisis renal. Por otro lado, ha habido un aumento acentuado del número de pacientes que ingresan a los servicios de emergencia con hipoglucemias severas por el uso inadecuado de sulfonilureas como la Glibenclamida o su sustitución por otros fármacos, así como también de pacientes en cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar por la carencia terapéutica.

Los enfermos con alteraciones tiroideas no encuentran: L-tiroxina, metimazol, yodo radiactivo y en ocasiones ni siquiera solución de lugol o solución saturada de yoduro de potasio.

Los tiempos de espera para una intervención quirúrgica, inclusive de pacientes con cáncer tiroideo, son muy largos y la cobertura de los seguros es insuficiente. Métodos de diagnóstico como determinación de inmunoglobulinas contra el receptor de la TSH o los estudios citogenéticos son impensables.

Nuestros pacientes con enfermedad hipofisaria tienen dificultad para el diagnóstico; determinaciones de IGF- I, cortisol, ACTH y otras hormonas son difíciles de realizar y muy costosas para la mayoría de los enfermos. Poquísimos centros públicos cuentan con imagenología por resonancia magnética, inmunohistoquímica. Hoy se cuenta con poquísimos centros públicos donde administrar radioterapia y en los centros privados el costo es de muchos miles de bolívares. No se dispone de fármacos como octreotide, pasireotide, desmopresina, hidrocortisona oral, entre otros.

Esta situación repercute en la educación tanto de pregrado como de postgrado, junto con un limitado acceso al conocimiento, la deserción de docentes, aunque muchos profesores y estudiantes hacen un gran esfuerzo por dar y recibir una buena formación. También es importante mencionar la aparición de “escuelas nuevas de medicina” de dudosa calidad.

En lo referente a la investigación científica, la problemática es multifactorial; existe poco apoyo oficial, éxodo de investigadores, escaso aporte de la industria privada, reducción del presupuesto a las universidades y partidización de las instituciones; la investigación está en situación agónica. Instituciones como el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) tienen detenidos un número alto de proyectos, la biblioteca desactualizada, y servicios como QUIMBIOTEC, empresa que ha producido derivados sanguíneos como servicio a la colectividad, paralizados.

Esta caótica situación es fundamentalmente el resultado de políticas públicas erradas como fruto de una IDEOLOGÍA, entendiéndose por esta como “un proyecto-programa que pretende

conseguir determinados resultados de poder prescindiendo de la valoración del bien objetivo y de las personas"⁵. Para esta ideología, LA VERDAD no es prioritaria, por lo que ética e ideología son antitéticas⁸. También se puede definir la IDEOLOGÍA como "conjunto de ideas, conceptos, mitos, etc. que ordenados más o menos sistemáticamente, representan una cierta interpretación de la realidad histórico social y constituyen una cierta orientación para la acción práctica..."."en este sentido, la ideología evoca la utopía y se opone a la ciencia, al conocimiento del mundo real, del proceso histórico social ..."⁶. Se comprende el estado de las cosas cuando la ideología niega el carácter trascendente del hombre, lo reduce a un número dentro de la masa y por lo tanto no hay una auténtica dignidad de la persona humana.

Ante esta situación ¿cuáles retos debemos afrontar?:

- 1.-Defender los derechos y la dignidad de nuestros pacientes como personas
- 2.-Defender la dignidad de nosotros los profesionales de la medicina
- 3.-Defender los principios de la bioética violados continuamente: beneficencia, no hacer daño, justicia y autonomía
- 4.-Preservar la LIBERTAD de actuación del médico

La Junta Directiva de nuestra Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM) ha emitido documentos, enviado correspondencia, ha tenido encuentros con las autoridades sanitarias, entre ellas, carta de mayo de 2015, correspondencia a la Asamblea Nacional, a la Oficina Sanitaria Panamericana, entre otras.

Estas condiciones hacen que muchas veces no se pueda vivir el principio de beneficencia, de hacer lo mejor por la salud del enfermo y que el de no maleficencia (no hacer daño) no se cumpla y se pueda incurrir en la iatrogenia. La Justicia (dar a cada uno lo que le corresponde) no se cumple y finalmente la Autonomía (libertad) del enfermo de escoger o de aceptar está coartada.

La libertad profesional se debe preservar como deber y como derecho, ya que sin ella no hay responsabilidad; se puede definir como la posibilidad del médico de actuar tanto en lo científico como en lo ético en el mejor beneficio del paciente. "El médico debe disponer de la libertad profesional y de las condiciones técnicas que le permitan actuar con independencia y garantía de calidad. En caso de que no se cumplan esas condiciones deberá informar de ello al organismo asistencial y al paciente"⁷. No hay libertad profesional si no disponemos de yodo radiactivo, de aquellas insulinas adecuadas a nuestros pacientes, si no podemos realizar un estudio con Resonancia Magnética o indicar el bifosfonato que pensamos es el mejor para nuestro paciente. Es un deber ético denunciar las condiciones imperantes, las deficiencias, el daño que se hace o el bien que se deja de hacer, y esto debe ser tanto en lo personal como a través de la organizaciones correspondientes: SVEM, Federación Médica Venezolana, Colegios de Médicos, entre otras, y lo hemos de hacer con objetividad, con ecuanimidad y sin sesgo político o ideológico.

Ante esta situación ¿qué podemos hacer? Es mucho lo que podemos hacer, denunciar la situación ante el país y ante la comunidad internacional:

- Exigir a las autoridades del país
- Unirnos los profesionales de la salud
- Apoyar a los pacientes y a sus familiares
- Desarrollar redes de información sobre vías de adquisición de medicamentos
- Facilitar la trasmisión del conocimiento científico
- Comunicar optimismo

Es muy importante que mantengamos a nuestras instituciones: universidades, hospitales, clínicas y sociedades científicas con nuestro trabajo y optimismo. Podemos mantener comunicación con aquellos en el exterior quienes de una u otra manera pueden colaborar (conocimiento, información, buscando ayuda de organizaciones, etc.). También puede estar en nuestras posibilidades aportar en la educación ya sea de pregrado, postgrado, educación continuada o educando a la comunidad. Muy relacionada está la difusión del conocimiento

con artículos científicos, bibliotecas, conferencias.

Particularmente hemos de procurar “crecer para dentro” con el estudio, con la investigación y la formación ética, para que cuando se dé el cambio, que se dará, estemos preparados y dispuestos para dar nuestro aporte.

Lo que NO podemos hacer es: plegarnos al sistema, callar ante la injusticia, dejar hacer y dejar pasar, convertirnos en personas que solamente se quejan y critican a otros, permitir que la mediocridad se introduzca en nuestra profesión, haciendo una práctica “pirata” por carencia de recursos o desactualizarnos por falta de estudio.

No podemos olvidar a quienes han muerto, están presos, pasan hambre o han tenido que dejar su tierra. Especialmente no podemos hundirnos en el pesimismo y la desesperanza que son inducidos y aliados de las ideologías del mal. Como lo ha dicho en varias ocasiones el Papa Francisco, “NO PODEMOS DEJARNOS ROBAR LA ESPERANZA”⁸.

Es muy bueno que recordemos la experiencia del Dr. Viktor Frankl, recogida en su obra "El hombre en busca de sentido"⁹, vivida en los campos de concentración durante la segunda guerra mundial, donde, a pesar de todas las adversidades, malos tratos, amenazas de cámaras de gas, hambre, insultos, apatía, irritabilidad, aquellos que encontraron un sentido a su existencia y a su sufrimiento lograron sobrevivir. Los dictadores pueden quitarnos muchas libertades pero no pueden arrancarnos nuestra libertad interior.

Todo lo anterior nos debe llevar a fomentar la ESPERANZA, que no es como dicen, lo último que se pierde, sino que es el estado del ánimo que surge como alcanzable lo que se desea¹⁰, y como virtud y bien arduo, cuesta y exige lucha, constancia y Fe. La esperanza nos impulsa a que tengamos la mirada en alto pero con los pies muy firmes en la tierra que pisamos, e implica que sepamos sembrarla alrededor nuestro.

Hay razones ciertas para esta esperanza, y son muchas, algunas de ellas: LA HERENCIA DE VALORES Y PRINCIPIOS QUE HEMOS RECIBIDO de quienes nos precedieron, el conocimiento, que es la verdad, el respaldo que nos da la gente, nuestras instituciones como la Universidad, las asociaciones científicas y cuando tenemos una perspectiva trascendente del hombre y de la existencia sabemos que Dios está con nosotros.

Quiero concluir estas reflexiones con las palabras del poeta: “...viviendo estás los años más sucios de la historia, pero si sobrevives será tu tiempo el tiempo de la bondad triunfante, de la justicia erguida, donde la voz alcance la libertad del sueño.....” "tú eres el hombre hijo de la hora esperada, pero, si has de creerme, la bondad es lo cierto y para poseerla precisa ser valientes; si alguien te pide tu sabiduría, dásela, aunque se niegue a creer en tu credo; si alguien te pide un pedazo de pan, dáselo y no preguntes bajo que tienda va a comerlo; si alguien te pide tu amistad, dásela, aunque no piense como tu pensamiento; si alguien te pide agua, dásela, y no preguntes si va a regar su huerto, si va a calmar su sed, si va a lavar sus manos ...”¹¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sgreccia E. Manual de Bioética II. Cuarta Edición, 2011Bac, Madrid. Pág 3.
2. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Alma-Ata. Septiembre 1978. Accesado en Febrero 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Alma-Ata-1978Declaracion.pdf>.
3. Gobierno Bolivariano de Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Epidemiológico de N° 52, 25 al 31 de diciembre de 2016. Accesado en Febrero 2018. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Boletin-Epidemiologico-2016.pdf>
4. The Lancet. The collapse of the Venezuelan health system. Lancet 2018;391:1331.

5. Sgreccia E. Manual de Bioética. Fundamentos y Ética Biomédica. Tomo I, Cuarta edición 2007, Bac, Madrid. Págs 265-266.
6. Enciclopedia Salvat. Diccionario, Tomo VII, Salvat Editores S.A. Barcelona, España 1972. Accesado en febrero 2018. Disponible en: <https://www.abebooks.com/servlet/SearchResults?bsi=120&ortby=17&tn=diccionario+salvat&prevpage=1>.
7. Código de Ética y Deontología Médica Español, 1992.
8. Jorge Papa Francisco Bergoglio. No os dejéis robar la esperanza. Romana Editorial 2013. Accesado en Febrero 2018. Disponible en: <https://www.fnac.es/a904183/Jorge-Mario-Bergoglio-Papa-Francisco-I-No-os-dejeis-robar-la-esperanza>
9. Frankl V. "Man's search for meaning". Pocketbooks. NY, USA; 1973. Accesado en febrero 2018. Disponible en: https://www.google.co.ve/https://www.google...co.ve/h?ei=ECf0W9HbFdC1zwKm4pTQBQ&q=Frankl+V.+%E2%80%9Cman%E2%80%99s+search+for+meaning%E2%80%99%2C+pocket+books%2C+NY+%3B+1973.&oq=Frankl+V.+%E2%80%9Cpocket+books%2C+NY+%3B+1973.&gs_l=psy-ab.12...173813.180940..182644...0.0..0.432.1098.2-3j0j1.....0.....1j2..gws-wiz.SPvFCGvm7f8.
10. Diccionario de la lengua española, 23a edición, (DLe23.1; actualización , diciembre 2017). Accesado en febrero 2018. Disponible en: <https://www.dle.rae.es>.
11. Blanco AE. "Coloquio bajo el laurel". En: Obras Selectas, Ediciones Edime. Madrid –Caracas, 1967. Págs 631-632.

SÍNDROME DE TESTÍCULO DISGENÉTICO: FACTORES DESENCADENANTES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Ronald Serrano Uribe, Gustavo Hernández Sandoval, Mariangel Abbate León, Darwing Villalta Gómez, Roald Gómez-Pérez

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 141-147

RESUMEN

El síndrome de testículo disgenético es un trastorno poco frecuente, que inicia tempranamente durante el desarrollo gonadal embrionario afectando el sistema reproductivo masculino. Clínicamente se manifiesta por la presencia de cuatro componentes: criptorquidia, hipospadia, infertilidad y/o cáncer testicular, los cuales se pueden presentar juntos, tres o más en las formas severas, o de forma aislada en las presentaciones más leves. Esta revisión se enfocará en los factores desencadenantes, epidemiología, componentes del síndrome y las potenciales consecuencias en el adulto.

Palabras claves: Síndrome de testículo disgenético; criptorquidia, hipospadia; infertilidad; cáncer testicular.

DISGENETIC TESTICULAR SYNDROME: TRIGGERING FACTORS AND CLINICAL PRESENTATION

ABSTRACT

Dysgenetic testicular syndrome is a rare disorder that begins early during embryonic gonadal development affecting the male reproductive system. Clinically, it will be manifested by the presence of four components: cryptorchidism, hypospadias, infertility and / or testicular cancer. These components can be presented together, three or more in severe forms, or one of the components in isolation, in the milder presentations. This review will focus on the triggers, epidemiology, components of the syndrome and the potential consequences in adulthood.

Keywords: Dysgenetic testicular syndrome; cryptorchidism; hypospadias; infertility; testicular cancer.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de testículo disgenético (STD) se caracteriza por la afectación del tracto reproductivo masculino, que se puede manifestar por la presencia de criptorquidia uni o bilateral, hipospadia, infertilidad y/o cáncer testicular, debido a una alteración en el desarrollo gonadal embrionario¹. Si bien es cierto que el STD se puede observar en trastornos genéticos establecidos, como el mosaico 45,X/46,XY y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos², también intervienen en la aparición de esta entidad factores ambientales y de estilos de vida que influyen en el medio hormonal de la gónada en desarrollo, conocidos como disruptores endocrinos³⁻⁶. El STD tiene una gran variedad de fenotipos, desde la forma más leve y común que se caracteriza por alteración en la espermatogénesis como único síntoma, hasta la forma más severa que cursa con cáncer de testículo⁷. Así, el STD tiene una amplia presentación clínica y es considerado como un síndrome; en donde, los menos afectados suelen tener una capacidad espermatogénica ligeramente disminuida y los gravemente afectados pueden llegar a presentar todas las manifestaciones⁸.

FACTORES DESENCADENANTES

Los trastornos genéticos que generan un inadecuado desarrollo sexual, como el mosaico 45,X/46,XY y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, se encuentran como factores de riesgo para el desarrollo de las formas más severas de STD, asociándose a criptorquidia, hipospadia, e incluso neoplasias gonadales⁹. Estas condiciones se caracterizan por una alteración hormonal en el momento de la determinación y la diferenciación gonadal, generando discrepancias entre el sexo cromosómico y el sexo fenotípico del individuo. Los pacientes que presenten un mosaico entre 45,X y una línea celular que posea el cromosoma Y (45,X/46,XY; 45,X/47,XXY; 45,X/46,XY/47,XXY) van a mostrar un rango de presentaciones que van desde mujeres fenotípicas con las características del síndrome de Turner, hasta pacientes con genitales ambiguos o varones de apariencia normal, con

algunos de los estigmas del síndrome de Turner y talla baja. Las variaciones en la diferenciación gonadal pueden ir desde gónadas acintadas bilaterales, testículos disgenéticos bilaterales hasta testículos aparentemente normales. El desarrollo de los genitales externos y de los conductos internos va a depender del grado de diferenciación testicular y la capacidad de los testículos fetales para producir y secretar hormona anti-muleriana y testosterona, y su transformación periférica a dihidrotestosterona (DHT). El riesgo de tumores gonadales (por lo general gonadoblastoma) se aumenta en los pacientes con mosaico 45,X/46,XY, por lo cual está indicada la extirpación profiláctica de las gónadas acintadas o de los testículos criptorquídicos intrabdominales atroficos¹⁰. La resistencia androgénica, en el caso del síndrome de insensibilidad a los andrógenos, se puede presentar de forma completa con un cariotipo 46,XY, testículos bilaterales (ubicados en los pliegues labiales, el conducto inguinal o intraabdominalmente), conductos wolffianos ausentes o hipoplásicos, genitales externos de apariencia femenina con clítoris y labios menores hipoplásicos, saco vaginal ciego y derivados müllerianos ausentes o rudimentarios; estos casos generalmente se diagnostican en una adolescente femenina con desarrollo mamario normal, debido a la conversión de andrógenos a estrógenos por las enzimas aromatasas, y con amenorrea primaria. En la forma parcial de insensibilidad a los andrógenos, el fenotipo varía dependiendo de la actividad residual del receptor de andrógenos (AR), y puede ir desde una submasculinización severa con genitales externos femeninos hasta genitales de apariencia masculina; la presentación clásica en estos casos es con micropene, hipospadia severa y escroto bífido con o sin criptorquidia. Las formas leves generalmente se asocian con un desarrollo masculino normal o quizás con la presencia aislada de micropene, ginecomastia en la pubertad e infertilidad en la adultez¹¹. A diferencia del mosaico 45,X/46,XY, el riesgo de neoplasia gonadal es muy variable, teniendo una presentación generalmente baja luego de la pubertad, entre 0,8 y 2%, sin embargo, el riesgo se va incrementando de forma progresiva con la edad, y por esta razón, la gonadectomía está

indicada luego de la adolescencia¹².

Así como afectaciones cromosómicas se asocian con la presencia de una gónada disgenética, mutaciones puntuales en genes involucrados en el desarrollo gonadal, pueden también favorecer la presencia de este síndrome. En caso particular, mutaciones en el alelo T222P se relacionan con la incidencia de criptorquidia. El descenso testicular ocurre desde la semana 13 de gestación y finaliza con la llegada de los testículos al escroto antes del nacimiento. La primera fase, denominada transabdominal, ocurre en el segundo trimestre de la gestación y depende de una hormona secretada por las células intersticiales de Leydig denominada factor insulino similar tipo 3 (INSL3), de la hormona antimülleriana y de la presión intrabdominal; la segunda fase inguinoescrotal, ocurre en el tercer trimestre y es controlada principalmente por la testosterona y el nervio genitofemoral. La alteración en éste proceso generará criptorquidia, con una localización anatómica de los testículos en cualquier lugar a lo largo de la vía de descenso^{13,14}. Mutaciones en el alelo T222P están asociadas con el fenotipo de criptorquidia en hombres, debido a una pobre expresión del receptor rico en leucina tipo 8 acoplado a proteína G (LGR8), el cual es estimulado por el INSL3 favoreciendo el descenso testicular¹⁵.

Por otra parte, elementos ajenos al cuerpo humano, capaces de alterar los procesos fisiológicos controlados por hormonas, denominados disruptores endocrinos, están involucrados en la aparición de los componentes del STD. Estas sustancias son capaces de desencadenar alteraciones genéticas específicas o afectar el efecto hormonal del proceso normal de diferenciación sexual conllevando a la manifestación de los componentes que caracterizan al STD¹⁶. En el caso particular del desarrollo del pene y la uretra en el embrión humano, el cual se inicia alrededor de la octava semana de gestación bajo la influencia de la DHT, así como del adecuado funcionamiento de los receptores de andrógenos¹⁷, si el desarrollo normal es interrumpido por defectos genéticos y/o disruptores endocrinos (sustancias anti-androgénicas y posiblemente estrogénicas) en la

vía metabólica de la formación de andrógenos, se puede generar hipospadia¹⁸. Kim y col demostraron que la exposición materna a estrógenos interrumpe la formación de la uretra en la descendencia masculina generando hipospadia¹⁹. También se evidenció en estudios experimentales en ratas, que la exposición a fungicidas, medicamentos como la loratadina y la benzofenona, un aditivo de productos cosméticos, estaban involucrados como disruptores endocrinos en el desarrollo uretral²⁰.

El carcinoma testicular in situ (CTIS) se considera el estadio precursor para la mayoría de los tumores testiculares invasivos de células germinales. Se ha visto una asociación entre el cáncer testicular y la infertilidad, al evidenciar CTIS en hombres infértiles quienes posteriormente desarrollaron tumores de células germinales. Partiendo de la hipótesis de que el origen del cáncer testicular y las alteraciones de la espermatogénesis pueden iniciarse en la vida fetal temprana, los investigadores han desarrollado estudios en donde han encontrado hallazgos de CTIS en los testículos disgenéticos de niños con trastornos del desarrollo sexual, sugiriendo el origen prenatal del cáncer testicular¹. Así mismo, basados en la sobreexpresión de marcadores proteicos en el CTIS y en los precursores espermatogénicos fetales e infantiles^{21,22}, se propone que el inicio de la transformación de las células germinales probablemente ocurre de forma temprana en la vida fetal. Investigaciones en biología molecular de las células del carcinoma in situ demostraron que algunos de estos marcadores se superponían con el perfil de expresión visto en las células madres embrionarias. Lo anteriormente expuesto sugiere que las células del CTIS se originan de las células germinales primordiales o de los gonadocitos²³. Los mecanismos por los cuales las células germinales no se diferencian adecuadamente no han sido del todo dilucidados. Se cree que la causa es una alteración en la función de las células somáticas circundantes (células de Sertoli y de Leydig). Una inadecuada diferenciación de estas células generará una producción deficiente de factores y hormonas testiculares que actúan de manera paracrina y autocrina, siendo necesarias para la diferenciación de los gonadocitos^{24,25}.

La alteración de la espermatogénesis es una condición con diversos orígenes, sin embargo, en la mayoría de los casos no se logra identificar el factor precipitante. Se han determinado factores hereditarios, adquiridos como el varicocele, la orquitis, y factores relacionados con el estilo de vida. Tan solo en un pequeño grupo de individuos infértiles se han asociado factores fetales como los trastornos del desarrollo de las células de Sertoli, afectación directa de las células germinales o una inadecuada diferenciación de las células de Leydig²⁶. Aunque la alteración de la espermatogénesis puede iniciar después del nacimiento, algunos casos pueden tener un origen fetal o perinatal como en los niños y adultos con historia de criptorquidia^{27,28}.

En conclusión, cualquier alteración en la función de las células de Leydig y de Sertoli en la vida fetal, puede interferir con la diferenciación normal de las células germinales fetales, en la producción de testosterona, en la síntesis de INSL3, y probablemente de otros factores, los cuales en última instancia pueden desencadenar uno o varios de los síntomas del STD que se manifestarán al momento del nacimiento o más tarde en la vida adulta (Figura 1).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del síndrome de testículo disgenético ha sido difícil de determinar dada la variabilidad en su presentación clínica. Algunos autores han tratado de determinar la asociación entre el cáncer testicular (estadio clínico más severo) y las alteraciones reproductivas masculinas, con el STD²⁹. Hoei-Hansen y cols, encontraron una incidencia acumulada del 25,2% de signos microscópicos de disgenesia testicular (microcalcificaciones, patrón único de células de Sertoli y túbulos indiferenciados) y un 11,5% de alteraciones en la espermatogénesis en los testículos contralaterales de pacientes con cáncer testicular de células germinales³⁰. Investigaciones más recientes han intentado determinar la prevalencia de neoplasia en las gónadas disgenéticas de niños y adultos. Un estudio realizado en Polonia en pacientes con STD demostró la presencia de neoplasia de células germinal es en el 53,2% (51,1% niños y 55,3% adultos/adolescentes), tumor de células germinal es invasivo en el 11,7% (90,9% adultos/adolescentes), gonadoblastoma en el 16% y carcinoma testicular in situ en el 25,5%³¹. Así mismo, el cáncer testicular está asociado con pobre calidad del semen y/o criptorquidia;

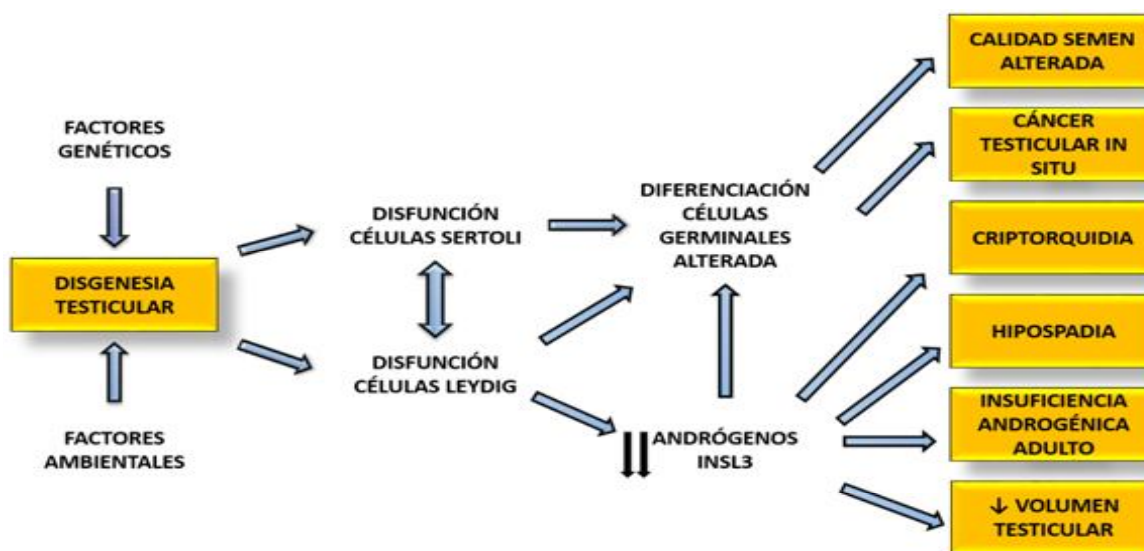


Figura 1. Representación esquemática de la relación entre la patogénesis y las manifestaciones clínicas del síndrome de testículo disgenético. Adaptado de Olesen IA, et al. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:462-478¹.

la prevalencia de carcinoma in situ en hombres con historia de criptorquidia se ha determinado aproximadamente en un 2-4% y del 0,74% en hombres con infertilidad⁷.

COMPONENTES DEL SÍNDROME DE TESTÍCULO DISGENÉTICO

La expresión clínica de los síntomas en un determinado síndrome puede variar considerablemente, incluso cuando éste es causado por un solo defecto genético. Lo mismo puede suceder en el STD. En los individuos afectados con las formas menos severas, pueden manifestarse con uno o dos de los componentes. Las formas leves y más comunes, se caracterizan por pobre calidad del semen y tamaño testicular ligeramente disminuido. Las formas más severas, como en los individuos con cariotipo 45,X/46,XY, a menudo cursan con tres o cuatro de las características del síndrome, es decir: criptorquidia uni o bilateral, espermatogénesis

alterada, hipospadia y/o neoplasia testicular. En la figura 2 se muestra como la sintomatología puede variar con la severidad y la frecuencia de presentación del síndrome. Se debe destacar que además de las formas disgenéticas de insuficiencia testicular, existen las formas adquiridas que desencadenan una falla en la reproducción masculina, como es el caso de la atrofia testicular causada por la orquitis, la torsión testicular, el efecto de ciertos medicamentos o la irradiación; de esta forma, el STD no desencadena todos los casos de alteraciones en la fertilidad, mientras que el cáncer testicular, la mayoría de las veces, es probablemente resultado del STD^{1,16}.

CONSECUENCIAS POTENCIALES EN EL ADULTO CON STD

Numerosos autores se han cuestionado el hecho de que se puedan presentar otras consecuencias posibles en la vida adulta como resultado de

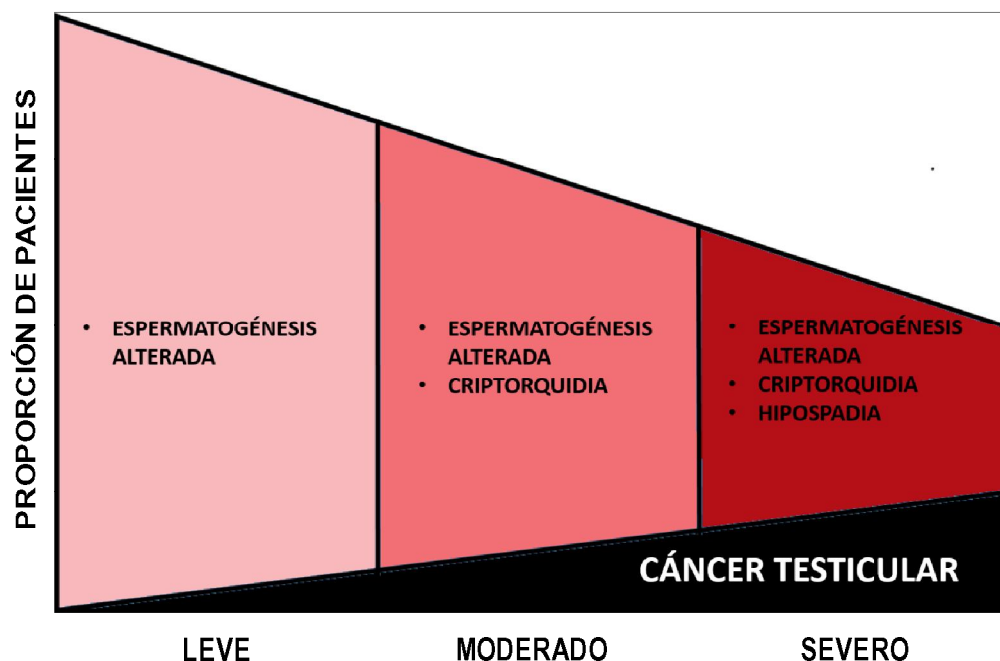


Figura 2. Esquema ilustrativo de la relación entre la frecuencia relativa de los diferentes síntomas del STD. Es de resaltar que el incremento de la severidad se asocia a una disminución en la incidencia global del STD y a un incremento en la proporción de pacientes que desarrollan cáncer testicular. Adaptado de Skakkebaek NE, et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001;5:972-978¹⁶.

la alteración en la acción y producción de los andrógenos durante la vida fetal³². Tal vez la más importante sería el compromiso de la función en las células de Leydig durante la vida adulta que se puede presentar en los pacientes con carcinoma testicular in situ³³. Estos pacientes tienen alteración de la espermatogénesis en el testículo contralateral y muestran niveles altos de hormona luteinizante (LH) y de hormona folículo estimulante (FSH) así como una tendencia a mantener niveles de testosterona más bajos^{33,34}. Esto nos orienta a que las células de Leydig pueden ser disfuncionales en el STD y afectar las células de Sertoli³⁵.

En conclusión, el STD es una enfermedad compleja y multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales (disruptores endocrinos) que desencadenan las diferentes alteraciones durante el desarrollo gonadal masculino que se manifestarán en el recién nacido con hipospadia y/o criptorquidia y en el adulto con trastornos de la fertilidad y/o cáncer testicular. La presencia de uno de sus componentes incrementa el riesgo de padecer otro, y esto es aplicable tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos. La prevalencia es difícil de determinar dada su gran variabilidad de presentación. Es importante el reconocimiento de esta entidad por parte de los médicos dado el riesgo de padecer cáncer testicular en los niños que presentan hipospadia y/o criptorquidia, y así mismo en aquellos adultos con problemas de infertilidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Olesen IA, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:462-478.
- Savage MO, Lowe DG. Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1990;32:519-533.
- Chevalier N, Brucker-Davis FO, Lahlou N, Coquillard P, Pugeat M, Pacini P, Panaïa-Ferrari P, Wagner-Mahler K, Fénelon P. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod* 2015;30:447-453.
- Li X, Chen X, Hu G, Li L, Su H, Wang Y, Chen D, Zhu Q, Li C, Li J, Wang M, Lian Q, Ge RS. Effects of in utero exposure to dicyclohexyl phthalate on rat fetal leydig cells. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:246-258.
- Wakeling SI, Miles DC, Western PS. Identifying disruptors of male germ cell development by small molecule screening in ex vivo gonad cultures. *BMC Res Notes* 2013;6:168-176.
- Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, Kiviranta H, Airaksinen R, Vartiainen T, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE. Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. *Hum Reprod* 2013;28:1647-1660.
- Rorth M, Rajpert-DeMeyts E, Andersson L, Dieckmann KP, Fosså SD, Grigor KM, Hendry WF, Herr HW, Looijenga LH, Oosterhuis JW, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000:166-186.
- Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl* 2010;33:298-303.
- Hughes IA. Intersex. *BJU Int* 2002;90:769-776.
- Conte FA, Grumbach MM. Trastornos de la determinación y diferenciación sexual. En: Gardner DG, Shoback D. *Greenspan: Endocrinología básica y clínica*. México: McGraw-Hill; 2012:479-525.
- Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:569-580.

12. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006;27:468-484.
13. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J, Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? *Front Endocrinol* 2013;3:176. doi: 10.3389/fendo.2012.00176.
14. Adham IM, Agoulnik AI. Insulin-like 3 signalling in testicular descent. *Int J Androl* 2004;27:257-265.
15. Bogatcheva NV, Ferlin A, Feng S, Truong A, Gianesello L, Foresta C, Agoulnik AI. T222P mutation of the insulin-like 3 hormone receptor LGR8 is associated with testicular maldescent and hinders receptor expression on the cell surface membrane. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E138-E144.
16. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
17. Arboleda VA, Quigley CA, Vilain E. Genetic basis of gonadal and genital development. In: De Groot LJ, Jameson JL, De Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts JT, Weir GC. *Endocrinology Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2016:2050-2085.
18. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol* 2000;163:951-956.
19. Kim KS, Torres CR Jr, Yucel S, Raimondo K, Cunha GR, Baskin LS. Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens. *Environ Res* 2004;94:267-275.
20. Botta S, Cunha GR, Baskin LS. Do endocrine disruptors cause hypospadias? *Transl Androl Urol* 2014;3:330-339.
21. Jorgensen N, Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Immunohistochemical markers of carcinoma in situ of the testis also expressed in normal infantile germ cells. *Histopathology* 1993;22:373-378.
22. Jorgensen N, Rajpert-DeMeyts E, Graem N, Müller J, Giwercman A, Skakkebaek NE. Expression of immunohistochemical markers for testicular carcinoma in situ by normal human fetal germ cells. *Lab Invest* 1995;72:223-231.
23. Almstrup K, Hoei-Hansen CE, Wirkner U, Blake J, Schwager C, Ansorge W, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Leffers H. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res* 2004;64:4736-4743.
24. Rajpert-DeMeyts E, Jorgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3836-3844.
25. Rajpert-DeMeyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12:303-323.
26. Ferlin A, Arredi B, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, Foresta C. Paracrine and endocrine roles of insulin-like factor 3. *J Endocrinol Invest* 2006;29:657-664.
27. Taskinen S, Hovatta O, Wikstrom S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996;156:82-84.
28. Cortes D. Cryptorchidism--aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1998;196:1-54.
29. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321:789-792.
30. Hoei-Hansen CE, Holm M, De Meyts ER, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200:370-374.
31. Slowikowska-Hilczler J, Szarras-Czapnik M, Wolski JK, Oszukowska E, Hilczler M, Jakubowski L, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Filipiak E, Kaluzewski B, Baka-Ostrowska M, Niedzielski J, Kula K. The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2015;53:218-226.
32. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008;89 (2 Suppl):e33-38.
33. Petersen PM, Giwercman A, Hansen SW, Berthelsen JG, Daugaard G, Rorth M, Skakkebaek NE. Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17:173-179.
34. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3161-3167.
35. Joensen UN, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome and leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:155-161.

ENDOCRINOLOGÍA DE LA PIEL

Carolina Martínez, Joaquín Domínguez

Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 149-166

RESUMEN

La piel es un tejido heterogéneo que tiene muchas funciones diferentes y vitales. A través de su compleja estructura, protege al cuerpo del daño y al mismo tiempo proporciona una superficie para interacciones con el ambiente externo. Otra función importante de la piel es que actúa como un órgano endocrino. Numerosos estudios realizados en años recientes han establecido firmemente que la piel humana no solo es blanco de hormonas sino que también es una fuente activa de hormonas y sustancias con actividad similar a la de las hormonas. La evidencia emergente sugiere que estas sustancias actúan a través de mecanismos paracrinos, autocrinos, intracrinos y endocrinos para llevar a cabo sus efectos. La actividad del sistema endocrino de la piel es esencial para la preservación y el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la piel y, por consiguiente, de la homeostasis sistémica. La presente revisión aborda principalmente la producción de hormonas por la piel humana y la expresión de los correspondientes receptores. La regulación cutánea de la comunicación endocrina será analizada y su función discutida en el contexto de la homeostasis de la piel. En las siguientes secciones se revisan con especial atención los datos más recientes relacionados con la expresión, regulación y función de los esteroides sexuales, el sistema neuroendocrino cutáneo, las vitaminas que exhiben propiedades de hormonas de la piel y otras hormonas como glucocorticoides, hormonas tiroideas, proteína relacionada con hormona paratiroidea y melatonina.

Palabras claves: Endocrinología; piel; hormonas.

ENDOCRINOLOGY OF THE SKIN

ABSTRACT

Skin is a heterogeneous tissue that has many different and vital functions. Through its complex structure, it acts both to protect the body from damage and to provide a surface for external interactions. Another important function of skin is that acts as an endocrine organ. Numerous studies performed in recent years have firmly established the human skin as not only a target but also an active source of hormones and substances with hormone-like activity. Emerging evidence suggests that these substances act through paracrine, autocrine, intracrine and endocrine mechanisms to fulfill their pleiotropic effects. The skin endocrine system acts by preserving and maintaining the skin structural and functional integrity and, by inference, systemic homeostasis. The current review primarily focuses on the production of hormones by human skin and on the expression of the corresponding receptors. Cutaneous regulation of endocrine communication will be analyzed and its function discussed within the context of skin homeostasis. In the following sections, special attention will be given to the most recent data regarding the expression, regulation and function of sex steroid hormones, cutaneous neuroendocrine system, vitamins that exhibit properties of skin hormones, and other hormones including glucocorticoids, thyroid hormones, parathyroid hormone-related protein and melatonin.

Keywords: Endocrinology; skin; hormones.

Artículo recibido en: Junio 2018. **Aceptado para publicación en:** Septiembre 2018
Dirigir correspondencia a: Joaquín Domínguez. Email: profesorjoaquind@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo y funciona como una barrera biológica metabólicamente activa que separa la homeostasis interna del ambiente externo. La piel continuamente está expuesta a variaciones externas fluctuantes representadas por la radiación solar, la energía mecánica, cambios en la humedad y cambios químicos y/o biológicos. El mantenimiento de la integridad estructural es por lo tanto crítico y debe ser atendido por mecanismos rápidos para restaurar las propiedades de barrera de la epidermis cuando son alteradas por algún trauma externo. En las últimas décadas se ha hecho evidente que la piel, particularmente la epidermis, tiene poderosas capacidades metabólicas y endocrinas^{1,2}. A partir del moderno enfoque dermato-endocrinológico, la piel no solamente recibe señales de distintas hormonas, sino que también es un órgano endocrino³. Por ejemplo, la piel sintetiza vitamina D, la cual pasa a la circulación y una vez activada, ejerce profundos efectos metabólicos y endocrinos. En este contexto, mecanismos endocrinos como expresión y función de receptores de hormonas específicas, síntesis de hormonas, activación, inactivación y eliminación de hormonas en células especializadas, ejecución de la actividad biológica de las hormonas y liberación de hormonas en la circulación han sido identificados en la piel⁴. La presencia de una rica red vascular proporciona mecanismos adicionales para la expresión de las funciones endocrinas. Las hormonas generadas en la piel pueden actuar localmente de manera paracrina, autocrina e intracrina o ejercer efectos sistémicos de una manera endocrina. En esta revisión nos ocupamos de aspectos relacionados con la producción y la función de las hormonas en la piel humana.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel comprende tres capas: epidermis, dermis e hipodermis; también está poblada por apéndices (folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, y glándulas apocrinas), nervios, corpúsculos sensoriales y vasos

sanguíneos. Algunas células del sistema inmune residen en la piel e incluyen células de Langerhans, mastocitos, macrófagos y células T. La epidermis es un epitelio poliestratificado queratinizado del que surgen los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las uñas; consta de cuatro tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel que forman complejos con las terminaciones nerviosas y células de Langerhans que tienen la función de captar, procesar y presentar antígenos. Los queratinocitos son las células mayoritarias y forman una red con melanocitos interconectados. Cada melanocito está en contacto con 30 a 40 queratinocitos vecinos y sintetizan el pigmento melánico, responsable del color de la piel, y tiene acción fotoprotectora. Los melanosomas, unidades que contienen melanina, son producidos por los melanocitos y pasan a los queratinocitos, afectan la pigmentación de la piel y protegen contra los rayos ultravioleta⁵. En el embrión de los vertebrados, los melanocitos provienen de la cresta neural y migran hacia la capa basal de la epidermis y los apéndices de la piel. Los melanocitos se adhieren a la membrana basal y su morfología, crecimiento, adhesión y migración están bajo control de los queratinocitos vecinos. Los queratinocitos de la piel humana controlan a los melanocitos de una manera paracrina a través de la secreción de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento. En condiciones de exposición a rayos ultravioleta (UV), los queratinocitos secretan factores que promueven el crecimiento de los melanocitos⁶. Los rayos ultravioleta también inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias en los queratinocitos⁷. Los queratinocitos no solo secretan citoquinas sino que también expresan receptores de varias citoquinas, formando asas de autorregulación inmune en la epidermis⁸, lo cual contribuye a una respuesta inmune eficiente. La epidermis está separada de la dermis por la membrana basal (unión dermoepidérmica).

La dermis está situada por debajo de la epidermis y tiene tres componentes: células, fibras y sustancia fundamental. El fibroblasto es la célula más numerosa e importante, fabrica las fibras y la sustancia fundamental. Además hay otras células

como linfocitos y mastocitos. Existen fibras de colágeno y fibras elásticas que representan 70-80% y 2% del peso seco de la dermis, respectivamente. La sustancia fundamental se interpone entre las fibras, les sirve de lubricante y consiste fundamentalmente de dos glucosaminoglucanos: dermatán sulfato y ácido hialurónico; es capaz de almacenar gran cantidad de agua. La dermis también contiene terminaciones nerviosas, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos, entre otras estructuras. Puede dividirse en dos capas, papilar y reticular. La dermis papilar es la capa más superficial, limita superiormente con la epidermis y rodea a los anexos cutáneos; es rica en vasos sanguíneos. La dermis reticular es la capa más profunda, está formada por haces de fibras de colágeno y limita inferiormente con la hipodermis; además de su rol estructural, está involucrada en la protección mecánica, proporciona a la piel fuerza y elasticidad debido a las fibras de colágeno y las fibras de elastina. El deslizamiento y realineación de las fibras de colágeno permite a la piel deformarse manteniendo su integridad, mientras las fibras elásticas retornan la piel a su estado de reposo después que la fuerza externa es removida⁹. Los fibroblastos de la dermis son células claves en la cicatrización de las heridas. Adicionalmente, la dermis contribuye a la termorregulación a través de su rica red vascular.

La hipodermis, llamada también tejido celular subcutáneo, es altamente elástica y está constituida por tejido conectivo laxo en donde hay cantidades variables de adipocitos llenos de lípidos, los cuales se disponen en lóbulos separados por tabiques interlobulillares. Es pobremente irrigada y contiene terminaciones nerviosas (corpúsculos de Pacini) que son sensibles a la presión. Las funciones de la hipodermis son: protección contra traumatismos, material aislante del frío, y reservorio de energía calórica en caso de ayuno.

El desarrollo de la epidermis tiene lugar durante la embriogénesis a través de un complejo proceso por el cual una capa de epitelio derivada del ectodermo embrionario da origen a un epitelio estratificado diferenciado. Este proceso requiere un balance entre proliferación, diferenciación y muerte

celular programada¹⁰. La epidermis humana es un epitelio estratificado que retiene la capacidad de autorrenovación en condiciones homeostáticas y de injuria mediante el mantenimiento de una población de células mitóticamente activas en el folículo piloso y la capa basal más interna¹¹. En humanos, la epidermis comprende cuatro niveles en la mayoría de sitios del cuerpo. Estos niveles son: (1) la capa más profunda (capa basal o estrato basal) que está situada sobre la membrana basal en la unión dermoepidérmica. Es una capa única en la piel no lesionada que contiene queratinocitos proliferativos y “stemcells” de queratinocitos interfoliculares; (2) la capa espinosa (estrato espinoso) formada por varias capas de queratinocitos que han perdido su potencial de proliferación e inician la diferenciación; (3) la capa granular (estrato granular) cuya apariencia granular se debe a la presencia de gránulos querato-hialinos llenos con proteínas entrecruzadas con filamentos de queratina; (4) la capa córnea (estrato córneo) formada por 15 a 20 capas de células cornificadas (muertas) carentes de núcleo u organelos citoplasmáticos. Las células no queratinocíticas de la epidermis como los melanocitos y las células de Merkel también son de origen ectodérmico, pero los melanocitos migran a la epidermis a partir de la cresta neural. En la epidermis sana, los queratinocitos proliferan lentamente y se diferencian en las capas suprabasales. Sin embargo, en respuesta a la injuria, o en ciertas condiciones patológicas como la psoriasis, deben responder rápidamente al daño. En estas condiciones, los queratinocitos producen moléculas centinelas para señalar que ha ocurrido un daño y el tejido necesita ser reparado. Los queratinocitos activados reparan el tejido y eventualmente son desactivados. Este proceso, conocido como ciclo de activación del queratinocito, es gobernado por señales extracelulares y se caracteriza por cambios en la expresión de la queratina¹². Durante la diferenciación, los queratinocitos basales dejan de proliferar, pierden la adherencia a la membrana basal y migran a las capas más externas. En la epidermis normal, los queratinocitos basales pueden proliferar y dar origen a células hijas que migran a las capas supra-basales de la epidermis. La migración hacia arriba de los queratinocitos es

acompañada por un programa de maduración de 2 a 4 semanas de duración que provoca la formación de corneocitos¹³. Los corneocitos son escamas poligonales cargadas con proteínas entrecruzadas y rodeadas por una matriz rica en lípidos; forman la capa más externa de la piel (estrato córneo), la cual es altamente hidrofóbica. El estrato córneo funciona como una barrera que previene la salida de agua y el ingreso de xenobióticos. Esta función de barrera hace a la piel un órgano vital.

El folículo piloso con las glándulas sebáceas y sudoríparas apocrinas asociadas forman la unidad pilosebácea (UPS) que tiene ciclos de transformación y regeneración durante la vida. El folículo piloso maduro, además del pelo mismo, tiene una raíz externa contigua a la capa basal de la epidermis y una raíz interna que sirve de canal para que el pelo salga a la superficie de la piel. El pelo tiene tres fases en su ciclo de crecimiento: anagen, fase de crecimiento de dos a cinco años; catagen, fase de involución de dos a cinco semanas hasta su caída; telogen, período de dos a cinco meses en el cual el folículo está inactivo. En condiciones normales el 90% de los folículos se encuentra en fase de anagen. El número y distribución corporal de los folículos pilosos está condicionado por factores genéticos y hormonales. La UPS es considerada órgano endocrino porque sintetiza hormonas y expresa diversos receptores hormonales¹⁴. En este contexto, los folículos pilosos no solamente son estructuras dependientes de hormonas, sino que también pueden producir una variedad de hormonas que causan cambios en la piel y la biología del pelo. Las glándulas sebáceas están compuesta por acinos adheridos a un conducto excretor común y se encuentran en la piel de todo el cuerpo con excepción de la palma de la mano y la planta del pie. Ellas son altamente sensibles a las hormonas y llevan a cabo una gran parte del metabolismo de hormonas en la piel¹⁵. Permanecen inactivas durante la vida prepuberal, se desarrollan y activan por estímulos hormonales durante y después de la pubertad. Las glándulas sebáceas confieren a la piel una función endocrina independiente y juegan un rol importante en el proceso de envejecimiento de la piel inducido hormonalmente. Las células de

la glándula sebácea (o sebocitos) son de origen epitelial y su diferenciación y maduración se acompaña con la acumulación de cantidades crecientes de una mezcla única de lípidos (sebo). La principal actividad de las glándulas sebáceas maduras es producir y secretar el sebo cuya composición es diferente entre las especies probablemente debido a la función que tiene que cumplir el sebo. En humanos, la composición del sebo incluye triglicéridos, ester de cera, escualeno, colesterol y ácidos grasos. Entre las funciones atribuidas al sebo en los humanos están: fotoprotección, actividad antimicrobiana, actividad anti-inflamatoria y traslado de antioxidantes solubles en grasa hacia la superficie de la piel. Los sebocitos migran hacia el conducto excretor central de la UPS y eventualmente se desintegran y liberan su contenido de lípidos de una manera holocrina. La descarga de sebo representa una etapa de los estadios finales de la diferenciación de los sebocitos y es el resultado de la acumulación de gotas de lípidos en el citoplasma y la liberación de su contenido en el folículo. La mayoría de los lípidos de la superficie de la piel se originan en las secreciones de las glándulas sebáceas y aproximadamente 25% de los lípidos sebáceos son ester de cera que no son sintetizados por otras células del cuerpo¹⁶. Las glándulas sudoríparas apocrinas desembocan en el folículo piloso. Se encuentran mayoritariamente en la región ano-genital y las axilas e incrementan su tamaño y actividad con la madurez sexual. La función de las glándulas sudoríparas apocrinas se encuentra bajo control de fibras postganglionares del sistema nervioso simpático.

En los humanos, durante el último trimestre de la vida intrauterina, las glándulas sebáceas producen vérmix caseoso, una película de lípidos que protege la piel fetal del agua amniótica. Después del nacimiento, las glándulas sebáceas son responsables de la organización tridimensional de los lípidos de la superficie de la piel que apoyan la integridad de la barrera de la piel y también influyen en la diferenciación folicular. Las glándulas sebáceas aumentan de tamaño en la pubertad e incrementan la producción de sebo en ambos sexos, aunque dicha producción

generalmente es menor en las hembras que en los varones¹⁷. Generalmente, la actividad de las glándulas sebáceas disminuye gradualmente en las mujeres después de la menopausia, mientras se mantiene inalterada en los hombres hasta los 70-80 años. Los cambios en las mujeres postmenopáusicas son atribuidos a la disminución de los niveles plasmáticos de estrógenos más que a cambios en la actividad metabólica de la glándula sebácea¹⁸.

Las glándulas sudoríparas ecrinas se desarrollan en la epidermis superficial y permanecen independientes del folículo piloso y tienen forma de tubo con salida al exterior por un orificio situado en la epidermis, llamado poro. Se localizan de forma difusa por toda la piel distribuyéndose predominantemente en palmas, plantas, axila y frente. No se encuentran en mucosas. La función de la glándula sudorípara ecrina se encuentra bajo control de terminaciones postganglionares del sistema nervioso simpático. Se activan principalmente por estímulos térmicos y son esenciales para la termorregulación, la preservación de la integridad de la barrera física y la regulación del balance de electrolitos. Las células de estas glándulas expresan receptores de varias hormonas¹⁴.

HORMONAS Y PIEL

Clásicamente, la piel humana ha sido reconocida como blanco de la acción de muchas hormonas, cuyos efectos han sido en algunos casos bien caracterizados. Las hormonas, sin lugar a dudas, juegan un rol importante en el desarrollo y la función fisiológica de la piel humana. Sin embargo, la piel también produce hormonas, las cuales además de su acción local pueden entrar en los plexos vasculares superficiales y profundos de la dermis o en los vasos sanguíneos que irrigan las estructuras anexas y actuar en otros tejidos. Este rol endocrino es más aparente en el caso de las hormonas y citoquinas producidas en la dermis que tienen libre acceso, por difusión, a los capilares locales. La función endocrina de la piel es desarrollada por células arregladas en "unidades endocrinas". Estas unidades están compuestas

por células cutáneas y de las estructuras anexas que producen hormonas y expresan los correspondientes receptores, lo cual sugiere que los mecanismos de interacción entre los diferentes compartimentos de la piel son predominantemente de naturaleza auto y paracrina. Las unidades endocrinas de la epidermis y la dermis con sus rutas de comunicación bidireccional a través de mediadores solubles o de fibras nerviosas, se combinan para formar la organización endocrina de la piel. En general, la organización endocrina de la piel funciona para coordinar los cambios en la epidermis y la dermis necesarios para reforzar la barrera física y mantener la integridad estructural. Las hormonas ejercen sus efectos biológicos sobre las células de la piel a través de la unión e interacción con receptores de alta afinidad. La piel humana expresa receptores para hormonas peptídicas y neurotransmisores, los cuales se localizan principalmente en la superficie celular, y para esteroides y hormonas tiroideas en el citoplasma o el núcleo. Por otra parte, la piel humana también es capaz de metabolizar hormonas para activarlas e inactivarlas. En la mayoría de los casos, estos mecanismos ocurren de manera coordinada en diferentes poblaciones celulares, lo cual sugiere una autonomía endocrina de la piel¹⁹.

Hormonas sexuales: Varias funciones de la piel humana dependen de hormonas sexuales biológicamente activas, es decir, andrógenos, estrógenos y progestinas. La acción de estas hormonas es mediada principalmente por la unión a receptores intracelulares. Los efectos de las hormonas sexuales pueden diferir de un tipo de célula a otro y entre las células de diferentes localizaciones. La piel humana es capaz de sintetizar colesterol, el cual es utilizado en las membranas celulares, la formación de la barrera epidérmica y la producción de sebo. La piel también posee la capacidad esteroideogénica para asegurar el control homeostático local de hormonas esteroides. Sin embargo, el nivel local de cada esteroide sexual depende de la expresión de las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos y estrógenos en cada tipo de células, con las glándulas sebáceas y sudoríparas como

los mayores contribuyentes de la producción de esteroides sexuales²⁰. Aunque tanto las glándulas sebáceas como las glándulas sudoríparas expresan pobremente la enzima citocromo P450c¹⁷, necesaria para la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, estas prohormonas pueden ser producidas y secretadas por la corteza adrenal y posteriormente convertidas por las glándulas sebáceas y sudoríparas en andrógenos más potentes como testosterona y dihidrotestosterona (DHT)²⁰.

Entre los andrógenos circulantes, la DHEA y el sulfato de DHEA (DHEA-S) son producidos predominantemente en la corteza adrenal. La androstenediona es producida aproximadamente en la misma cantidad por la corteza adrenal y los ovarios y en menor cantidad por los testículos. La testosterona es secretada principalmente por los testículos en los varones, comenzando en la pubertad, y en cantidades iguales por los ovarios y la corteza adrenal en las mujeres en edad reproductiva mediante una combinación de secreción y conversión de androstenediona en órganos periféricos. La DHT es sintetizada principalmente en órganos periféricos, incluyendo la piel, en ambos sexos. En la piel, la testosterona es convertida en DHT a través de la acción de la enzima 5 α -reductasa. Hay dos isoformas de la enzima 5 α -reductasa, la tipo I está presente en las glándulas sudoríparas y la tipo II está presente en los folículos pilosos. Por otra parte, la piel tiene rutas metabólicas como glucoronidización y sulfatación que inactivan a la DHT. En consecuencia, los mecanismos localizados en la piel mantienen una concentración local de DHT que no depende de los niveles circulantes de la hormona, probablemente debido al hecho de que el gradiente de concentración favorece la secreción de DHT en la sangre²¹. En el hombre, los niveles de DHT son más altos en la piel del escroto seguida por la piel del pubis. En la mujer, la concentración de DHT es más alta en la piel de los labios mayores y el clítoris seguida por la piel del pubis y la piel del muslo²².

Los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos (RA) con la DHT como el ligando más

activo. El RA pertenece a la familia de receptores de esteroides, es codificado en el cromosoma X y activado por ligando. Se trata de una molécula soluble que emplea la regulación transcripcional como medio para sus efectos biológicos. En común con otros receptores de esteroides, el RA en el citoplasma existe como un complejo polimérico que incluye a las proteínas de shock séptico hsp90, hsp70 y hsp56. La asociación de andrógeno con el RA resulta en la disociación de las proteínas hsp. Esto a su vez inicia el transporte del complejo ligando-receptor al núcleo en donde el RA ocupa los elementos de respuesta a andrógenos (ERA) en las regiones promotoras de los genes relacionados con andrógenos para iniciar la cascada de señalización. El RA está presente en queratinocitos epidérmicos y foliculares, células de las glándulas sudoríparas, fibroblastos dérmicos, células endoteliales y melanocitos²³.

Los andrógenos afectan varias funciones de la piel incluyendo el crecimiento y la diferenciación de las glándulas sebáceas, el crecimiento del pelo, la homeostasis de la barrera epidérmica y la cicatrización de heridas. El agrandamiento de las glándulas sebáceas es dependiente de andrógenos y, en la pubertad, la producción de sebo aumenta más en los varones que en las hembras. Los andrógenos también estimulan la proliferación de sebocitos, especialmente a nivel facial¹⁷. Androstenediona y DHEA estimulan la secreción de sebo en humanos. La DHEA-S, el andrógeno de más alta concentración en suero de ambos sexos, está relacionado con la producción prepuberal de sebo. El sebo secretado por los sebocitos bajo la estimulación de los andrógenos tiene propiedades termorreguladoras y repelentes. En los varones, la testosterona por sí misma, o después de la conversión en DHT, estimula el crecimiento de vello axilar y púbico, pero en ausencia de DHT, su acción no es suficiente para estimular el crecimiento de la barba²⁴. Por otra parte, está documentada la regulación al alza de citoquinas inflamatorias inducida por la DHT en los sebocitos²⁵. Adicionalmente, los estudios de agentes que reducen los niveles de DHT en la piel apoyan claramente su rol en el desarrollo de alopecia androgénica masculina²⁶. La piel del

adulto masculino es más gruesa y más seca que la piel femenina, esto se debe, en parte, a que los andrógenos estimulan la hiperplasia de la epidermis y suprimen la función de barrera de la piel²⁷. Los andrógenos influyen en la función inmune y los procesos inflamatorios de la piel, juegan un rol en la patogenia del acné a través del incremento en la producción de sebo y pueden impactar la cicatrización de heridas cutáneas²⁸. En los individuos con acné, la piel produce mayor cantidad de testosterona y DHT que en los individuos sanos²².

Las glándulas sudoríparas expresan las enzimas necesarias para formar andrógenos²⁵. Sin embargo, los andrógenos, no influyen directamente en la tasa de secreción de las glándulas sudoríparas; ellos inician los factores requeridos para la diferente tasa de secreción de sudor entre los sexos durante la pubertad, pero no mantienen la función de las glándulas sudoríparas. El efecto de los andrógenos es ejercido sobre la diferenciación de glándulas sudoríparas apoecrinas²⁰. Este tipo de glándula sudorípara, un híbrido de glándula apocrina y ecrina, se desarrolla durante la pubertad a partir de glándulas ecrinas o similares a ecrinas y su tasa de secreción es hasta siete veces mayor que la tasa correspondiente a la glándula precursora. Las glándulas sudoríparas apoecrinas constituyen más del 45% de las glándulas axilares en pacientes con hiperhidrosis y juegan un rol importante en la fisiopatología de esta condición²⁰.

La síntesis local de estrógenos es vital para el mantenimiento de una piel sana. De todas las hormonas que disminuyen con la edad, los estrógenos tienen el efecto más dramático sobre la piel. Los estrógenos modulan significativamente la fisiología de la piel y actúan principalmente sobre queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, folículos pilosos y glándulas sebáceas. Aunque la piel puede sintetizar estrógenos, la principal fuente de estradiol en la mujer en edad reproductiva es el ovario, mientras que en la mujer postmenopáusicas, la corteza adrenal secreta grandes cantidades de DHEA cuya conversión en esteroides activos en tejidos periféricos, incluyendo la piel, constituye la principal fuente de estrógenos activos. En

el hombre, el estradiol puede ser producido en tejidos periféricos, incluyendo la piel, por acción de la enzima aromatasa, producto del gen CYP19 en el cromosoma 15, que cataliza la conversión de androstenediona en estrona y testosterona en estradiol. La estrona, a su vez, puede ser convertida en estradiol por la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. La expresión de aromatasa en la piel ocurre principalmente en folículos pilosos y glándulas sebáceas²⁹. Glucocorticoides, análogos de AMP cíclico, factores de crecimiento y citoquinas modulan la expresión de la aromatasa en estos sitios. Los folículos pilosos humanos, además de la enzima aromatasa, tienen todas las enzimas que intervienen en el metabolismo de estrógenos. Los estrógenos tienen muchos roles beneficiosos en la fisiología de la piel, sin embargo, aunque existe suficiente evidencia con relación a los efectos importantes de los estrógenos sobre varios componentes de la piel, los mecanismos celulares y subcelulares de la acción de los estrógenos en la piel son pobremente entendidos³⁰. Los estrógenos ejercen su acción a través de receptores intracelulares y receptores de membrana, los cuales activan segundos mensajeros y rutas de señalización específicos. Aunque los niveles de receptores de estrógenos (RE α y RE β) varían con el sitio del cuerpo, la mayor cantidad de RE se localiza en la piel facial³¹. En la piel humana, los estrógenos incrementan el contenido y la calidad de colágeno I y III, disminuyen la producción de sebo, mantienen la humedad de la piel a través del incremento de mucopolisacáridos, glucosaminoglucanos y ácido hialurónico y mantienen la función de barrera del estrato córneo²⁹. Los estrógenos también prolongan la fase anágena (activa) del folículo piloso, una acción que también se manifiesta durante el embarazo con un incremento en el número de pelos anágenos. En el postparto, los folículos en fase anágena adicionales entran en fase telógena, lo cual causa un incremento en la pérdida de pelo y un adelgazamiento temporal del pelo³². Adicionalmente, los estrógenos incrementan la vascularización y el grosor de la piel y pueden retardar o prevenir manifestaciones del envejecimiento de la piel a través de la reducción del adelgazamiento y el mantenimiento del grosor

y la hidratación de la piel¹⁸. Los estrógenos son los mayores reguladores de la reparación de heridas y también actúan disminuyendo la inflamación a través de la supresión de la producción de citoquinas proinflamatorias³³. Por otra parte, los fitoestrógenos, como el resveratrol, tienen un efecto positivo sobre la piel humana. Ellos pueden activar receptores ER α y ER β para llevar a cabo efectos anti-oxidantes y anti-inflamatorios. Los fitoestrógenos pueden reducir la muerte celular inducida por los rayos UV, mejorar la elasticidad, reducir las arrugas e incrementar la producción de colágeno¹⁸.

Todas las progestinas tienen el efecto de incrementar la temperatura corporal. En este contexto, la progesterona natural por sí misma no tiene otra influencia conocida sobre la piel humana que no sea la de ejercer este efecto en la fase luteal del ciclo menstrual. Esta acción de las progestinas resulta de la elevación del "set point" en el cual ocurre la sudoración³⁴. Los efectos de las progestinas sobre la piel no necesariamente son directos o genómicos. Por ejemplo, la progesterona complementa algunos de los efectos de los estrógenos sobre la piel. Los estrógenos junto con la progesterona previenen o reparan la atrofia de la piel, las arrugas y la sequedad asociadas con el envejecimiento cronológico y el fotoenvejecimiento, a través de un incremento en el número y el mejoramiento de la orientación de fibras elásticas en la dermis. En la mujer, el color de la piel varía con el ciclo menstrual. Esta variación puede resultar de una acción sinérgica de estrógenos y progesterona sobre la actividad melanogénica de los melanocitos en la epidermis²⁹. Un mecanismo similar ocurre en la hiperpigmentación de la piel durante el embarazo (melasma), la cual es más prominente en la piel de las glándulas mamarias. Estas observaciones sugieren que los melanocitos humanos pueden responder a los estrógenos incrementando su nivel de pigmentación²⁹. El mayor uso de las progestinas en los desórdenes de la piel se relaciona con el tratamiento del hirsutismo y el acné vulgar, donde son usadas en combinación con estrógenos o como anti-andrógenos³⁵.

Sistema neuroendocrino: El sistema neuroendocrino de la piel humana se comunica consigo mismo y a nivel sistémico a través de rutas humorales y neurales para inducir cambios vasculares e inmunes. La presencia de terminaciones nerviosas y redes vasculares proporciona mecanismos adicionales para la expresión de las funciones neuroendocrinas. Las señales cutáneas enviadas a los centros neuroendocrinos, a través de redes neurales o vasculares, pueden jugar roles moduladores, aunque las comunicaciones con otros órganos periféricos también son necesarias para mantener la homeostasis. La piel humana expresa todos los elementos involucrados en la actividad del principal regulador de la respuesta neuroendocrina al estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), incluyendo hormona liberadora de corticotropina (CRH, Corticotropin Releasing Hormone), urocortina y proopiomelanocortina (POMC). La presencia de los correspondientes receptores en las mismas células cutáneas sugiere que estas hormonas actúan a través de mecanismos auto y paracrinos. En la piel, la expresión del gen CRH ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, folículos pilosos, y nervios y vasos sanguíneos de la dermis, mientras la expresión del gen urocortina ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y pared de vasos sanguíneos³⁶. La expresión de CRH y urocortina en los linfocitos sugiere que el sistema inmune de la piel también contribuye al pool cutáneo de estos péptidos. A nivel funcional, la CRH y la urocortina afectan la proliferación de queratinocitos y melanocitos en la epidermis y, en la dermis, pueden modificar la respuesta inmune local y actuar como vasodilatadores³⁷. Por otra parte, en la piel humana, la expresión del gen POMC y los péptidos derivados de la POMC: hormona adrenocorticotropa (ACTH, Adrenocorticotropin Hormone), hormona estimulante de melanocitos (α -MSH y β -MSH, Melanocyte Stimulating Hormone) y β -endorfina (β -ED) ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de Langerhans, monocitos y linfocitos³⁸.

La piel es un órgano altamente innervado. En la epidermis, las terminaciones nerviosas libres

(TNL) progresan de manera tortuosa entre las células, especialmente entre los queratinocitos, y forman la red de Langerhans presente en las capas basal, espinosa y granular de la epidermis. Los queratinocitos sirven como soporte físico para las TNL y también pueden actuar como mecanotransductores y quimiotransductores³⁹. Las TNL corresponden a las extremidades dendritas no mielinizadas de neuronas sensoriales cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal y en el ganglio del trigémino y conducen información sobre el dolor, la temperatura y el prurito. La piel humana también produce neurotransmisores como acetilcolina, catecolaminas, serotonina, glutamato y aspartato. La actividad sintética de acetilcolina y catecolaminas reside principalmente en los queratinocitos y, en menor extensión, en los melanocitos⁴⁰. La serotonina ha sido detectada en células de Merkel y melanocitos³⁸. Glutamato y aspartato han sido detectados en los queratinocitos⁴⁰. Por otra parte, la piel expresa una variedad de neuropéptidos sintetizados por células nerviosas y liberados principalmente por las TNL y, en menor extensión, por fibras del sistema nervioso autónomo. Los neuropéptidos más abundantes en la piel humana son: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y, los cuales inducen la proliferación y diferenciación de los queratinocitos³⁹. Por otra parte, hay abundante evidencia de que la piel puede producir las neurotrofinas: factor de crecimiento del nervio (NGF, Nerve Growth Factor), neurotrofina 3 (NT-3), neurotrofina 4 (NT-4) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor). El NGF y su receptor de alta afinidad tirosina quinasa A (TrkA) son expresados por queratinocitos, folículos pilosos, fibroblastos de la dermis y mastocitos³⁸. La NT-3 ha sido detectada en folículos pilosos y fibroblastos de la dermis y la NT-4 en queratinocitos y folículos pilosos⁴¹. El BDNF es sintetizado y secretado por queratinocitos y folículos pilosos³⁸. Las neurotrofinas y sus receptores son elementos claves en la morfogénesis y el ciclo del folículo piloso⁴⁰. Las neurotrofinas producidas por los queratinocitos son responsables del crecimiento

de las TNL de la epidermis³⁹ mientras las neurotrofinas derivadas de folículos pilosos pueden alterar la función de los mastocitos y macrófagos perifoliculares⁴². Adicionalmente, el NGF puede proteger a los queratinocitos humanos de la apoptosis inducida por los rayos UVB. Las encefalinas, Met-encefalina y Leu-encefalina, productos de la proteína precursora proencefalina A (PEA) también son producidas por la piel. La PEA ha sido detectada en queratinocitos, células de Merkel y células de Langerhans³⁸.

El sistema neuroendocrino de la piel continuamente se expone a la acción de componentes ambientales y cuando la activación alcanza niveles umbrales se dispara una reacción con producción de factores biológicos específicos. Algunos de estos factores pueden ser liberados al compartimento extracelular y activar terminaciones nerviosas sensoriales o pasar directamente a la circulación donde activan células inmunes circulantes. En la piel humana, la actividad del sistema neuroendocrino es regulada por numerosos factores ambientales e intrínsecos. El más prominente factor ambiental que afecta la piel es la radiación solar, particularmente los rayos UVA (320-400 nm) y UVB (290-320nm). Otros factores ambientales son la temperatura, la humedad y la concentración de agentes químicos y biológicos. Los rayos UV estimulan la producción y secreción de péptidos derivados de la POMC, los cuales interactúan con receptores melanocortina (MC) en melanocitos, queratinocitos y células de Langerhans para modificar su actividad funcional, incrementar la pigmentación cutánea por melanina y generar efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores³⁸. Los receptores MC pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G, los cuales activan la adenilciclase e incrementan los niveles intracelulares de AMP cíclico. La inmunosupresión, mediada principalmente por la α -MSH, es expresada como un antagonismo funcional de la interleuquina-1 (IL-1), regulación a la baja de la expresión de moléculas accesorias de células presentadoras de antígenos y estimulación de la secreción de IL-10³⁸. En la dermis, los efectos inmunosupresores incluyen la modulación de la producción local de citoquinas y la inhibición de la expresión

de moléculas de adhesión necesarias para la migración de células inflamatorias a través de la red capilar³⁷. Adicionalmente, dependiendo del tipo de estresor y su intensidad, la piel puede activar el eje HHA sistémico a través de fibras nerviosas que se proyectan al cerebro o por factores cutáneos que pueden activar la hipófisis o la corteza adrenal⁴³.

La evidencia clínica sugiere que los factores o mediadores relacionados con el estrés podrían estar involucrados en la patogenia del acné⁴⁴. Por ejemplo, la α -MSH y la ACTH incrementan la secreción de sebo en los sebocitos humanos⁴⁵. Por otra parte, la exposición crónica a la luz UV puede producir dependencia a los opioides endógenos. La luz UV incrementa la actividad de la proteína p53 en los queratinocitos, lo cual incrementa la síntesis de POMC. La POMC es procesada para formar β -ED y otros péptidos biológicamente activos que pueden pasar a la circulación. El incremento sostenido de los niveles circulantes de β -ED activa receptores de opioides en neuronas del sistema nervioso central. La señal neuroquímica de los receptores de opioides puede aumentar la actividad de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, las cuales se proyectan a regiones cerebrales relacionadas con el sistema recompensa, incluyendo al núcleo accumbens y la corteza prefrontal y producir un estado dependiente de opioides endógenos. Este estado dependiente de opioides endógenos subyace a las propiedades adictivas de la luz UV⁴⁶.

Vitaminas como hormonas: Las vitaminas A y D son sustancias que expresan propiedades de hormonas de la piel, incluyendo activación, inactivación y eliminación en células especializadas, actividad biológica y liberación en la circulación sanguínea. Los retinoides constituyen una familia de moléculas que incluye compuestos naturales con actividad de vitamina A y análogos sintéticos de vitamina A o ácido retinoico. La vitamina A (retinol) es un micronutriente lipofílico necesario para el desarrollo del embrión y el niño. En adultos, la vitamina A y sus metabolitos (retinaldehído y ácidos retinoicos) tienen roles claves en la visión, la función inmune, la

remodelación tisular, las funciones cerebrales y el metabolismo. La vitamina A está presente en alimentos de origen animal como hígado y huevos. Una fuente alterna de vitamina A es la absorción de provitamina A (carotenoides) de las plantas. Sin embargo, aunque los carotenoides son abundantes, su absorción es menos eficiente en comparación con el retinol. La absorción intestinal de retinol, retinil ésteres y carotenoides depende de la absorción de lípidos, enzimas específicas, proteínas de unión y transportadores. El retinol es tomado directamente por los enterocitos, mientras los retinil ésteres deben ser hidrolizados por hidrolasas extracelulares en la luz intestinal. La absorción de los carotenoides es controlada por metabolitos de la vitamina A y son convertidos enzimáticamente en retinoides o incorporados sin modificaciones en los quilomicrones. En los enterocitos, el retinol es esterificado con ácidos grasos de cadena larga por la enzima lecitina: retinol aciltransferasa a retinil ésteres que son transportados en los quilomicrones hasta los hepatocitos. Los retinil ésteres son hidrolizados en los hepatocitos y transferidos a las células estrelladas del hígado para su re-esterificación y almacenamiento. Cuando el retinol es requerido por otros tejidos, las células estrelladas hidrolizan los retinil ésteres y el retinol regresa a los hepatocitos para su liberación en la circulación sanguínea con proteínas ligadoras de retinol. Una vez en el plasma, el retinol transportado a otros tejidos formando parte de un complejo ternario con la proteína ligadora y la transtiretina. Los tejidos no hepáticos también pueden incorporar el retinol ingerido no captado por los hepatocitos. Los ácidos retinoicos, a diferencia de los retinil ésteres, no son almacenados y son rápidamente excretados. Los retinoides son hidrofóbicos y en las células generalmente se encuentran unidos a proteínas específicas. Las concentraciones intracelulares de retinoides son controladas por las actividades de varias enzimas metabólicas⁴⁷.

En los tejidos, la captación celular de retinol depende de difusión pasiva. En las células que tienen alta necesidad de retinol, la captación usualmente es facilitada por un transportador que también puede facilitar la salida de retinol.

Una vez en el interior de la célula, el retinol es metabolizado y la mayoría de sus funciones son ejercidas por sus metabolitos. El retinol es oxidado intracelularmente para formar retinaldehído, el cual posteriormente es oxidado con la ayuda de la enzima deshidrogenasa de retinal dependiente de NAD⁺ a ácido retinoico todo trans (ARtt), el retinoide natural más activo conocido hasta el presente. El exceso de retinol es convertido intracelularmente con la ayuda de la enzima lecitina retinolaciltransferasa a retinil ésteres, los cuales pueden ser oxidados para generar nuevamente retinol con la ayuda de la enzima retinilester hidrolasa. Sin embargo, los mayores metabolitos oxidativos de la vitamina A son los ácidos retinoicos. Los esteroisómeros ARtt, 13-cis-ácido retinoico (13cAR), y 9-cis-ácido retinoico (9cAR) son constituyentes normales del suero humano. Por otra parte, los retinoides también son hormonas, con actividad intracrina, porque el retinol es transformado en las células en moléculas que se unen a -y activan- receptores nucleares específicos, llevan a cabo su función y posteriormente son inactivadas⁴⁷. Los receptores de retinoides son miembros de la familia de receptores nucleares y se clasifican en dos grupos: los receptores de ácido retinoico (isoformas RAR α , β y γ) y los receptores retinoide X (isoformas RRX α , β y γ). Los receptores RAR pueden unir ARtt y 9cAR con alta afinidad, mientras los receptores RRX interactúan selectivamente con 9cAR. Los receptores RAR α , RAR γ y RXR α , β , γ son expresados en queratinocitos epidérmicos del estrato granuloso, queratinocitos foliculares, sebocitos y células endoteliales, mientras solamente la isoforma RXR α está presente en melanocitos, fibroblastos y células inflamatorias⁴⁸. Los receptores RAR y RXR actúan como factores de transcripción dependientes de ligando, se unen a los retinoides en la forma de dímeros, (homodímeros RXR/RXR o heterodímeros RAR/RXR) que regulan la activación transcripcional sobre los elementos de respuesta (ERAR) de los genes blancos de los retinoides. La mayoría de tejidos son blancos de retinoides a través de diferentes complejos heterodiméricos. En ausencia de ligando, los heterodímeros RAR/RXR actúan como represores transcripcionales

a través de un complejo co-represor que incluye los co-represores de receptor nuclear, N-CoR1 o N-CoR2, y proteínas con actividad histona desacetilasa. Cuando ocurre la unión del ligando retinoide, los heterodímeros RAR/RXR modifican su estructura e interactúan con alta afinidad con proteínas coactivadoras y proteínas con actividad histona acetiltransferasa como la p300⁴⁸.

El metabolismo de los retinoides en la piel humana es un evento célula- específico, pues los sebocitos exhiben un patrón metabólico distinto al de los queratinocitos de la epidermis⁴⁸. Los queratinocitos humanos regulan los niveles intracelulares de ARtt a través de la inducción de la enzima ácido retinoico 4-hidroxilasa, lo cual previene la acumulación de ARtt en la epidermis. Adicionalmente, los queratinocitos convierten retinol en ésteres y por consiguiente bajan los niveles de ARtt. Por otra parte, los retinoides promueven la proliferación celular en la epidermis normal a través del acortamiento de la fase mitótica del ciclo celular, pero actúan en procura de la normalización en el epitelio hiperproliferativo⁴⁹. Por ejemplo, la rápida proliferación de queratinocitos en la psoriasis es regulada a la baja por los retinoides. La estimulación de la proliferación de queratinocitos está asociada con la inducción de AMP cíclico, proteína quinasa C y factor de crecimiento tumoral- α . Los ácidos retinoicos exhiben efectos biológicos más fuertes sobre los queratinocitos que el retinol, probablemente debido a su alta acumulación celular y su inactivación más lenta. La mayoría de las acciones del ARtt son mediadas a través de la activación de RAR que modula la proliferación celular, mientras el RXR influye en la diferenciación celular. El 13cAR es el retinoide más efectivo en reducir el tamaño de las glándulas sebáceas a través de la disminución de la proliferación de sebocitos basales y la supresión de la producción de sebo. La evidencia reciente indica que en los sebocitos, el 13cAR causa la inhibición de la proliferación celular, después de ser metabolizado intracelularmente a ARtt, por una ruta mediada por RAR y la detención del ciclo celular y la apoptosis por un mecanismo independiente de RAR, lo cual contribuye a

su efecto supresor de la producción de sebo⁵⁰. Los retinoides tienen múltiples efectos sobre la inmunidad celular y humoral a través de la activación de la fosfolipasa C y la fosfoquinasa C. Adicionalmente, los retinoides estimulan la capacidad de presentar antígenos de las células de Langerhans e inducen la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos, provocando un efecto inmunomodulador⁵¹. Los retinoides también exhiben actividades anti-inflamatorias. El 13cAR es más potente que el ARt para inhibir la migración de neutrófilos inducida por leucotrienos en la piel humana⁵². El retinol y los ácidos retinoicos contrarrestan los cambios atróficos en la dermis inducidos por la síntesis de procolágeno tipo I y III y suprimen la actividad de las enzimas que degradan colágeno en la piel.

La vitamina D es liposoluble y existe en dos formas principales: ergocalciferol (vitamina D₂) producido por las plantas y colecalciferol (vitamina D₃) derivada de alimentos de origen animal. La vitamina D₂ se encuentra naturalmente en los champiñones y también es formada en las algas por la exposición a los rayos ultravioleta. Entre las fuentes de origen animal están el queso, la yema del huevo, el salmón, el atún y el hígado de res. Adicionalmente, muchos países cuentan con programas de fortificación con vitamina D de algunos alimentos como jugo de naranja, leche, yogurt y cereales. Sin embargo, la mayor fuente de vitamina D en humanos es la síntesis cutánea en presencia de luz solar. En la membrana plasmática de queratinocitos y fibroblastos, la exposición de 7-dehidrocolesterol (7-DHC) a la radiación ultravioleta B (UVB) de longitud de onda 290-315 nm resulta en la formación de previtamina D₃, la cual es convertida en vitamina D₃ por un proceso termal no enzimático en la membrana plasmática. La conversión de previtamina D₃ en los productos inactivos lumisterol y taquisterol favorece el balance de la biosíntesis cutánea de vitamina D₃. Este mecanismo asegura que no se produzca una sobre dosis de vitamina D₃ por la fotoexposición⁵³. La vitamina D₃ es transportada a la circulación sanguínea para lo cual la vitamina D₃ sintetizada en la piel es unida a la proteína ligadora de vitamina D, mientras las vitaminas D₂

y D₃ de la dieta son unidas a proteína ligadora y lipoproteínas. Por otra parte, tanto la vitamina D sintetizada en la piel como la obtenida a partir de la dieta, experimenta dos reacciones de hidroxilación: la primera ocurre en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1) para formar 25-hidroxivitamina D, (25(OH)D), también conocida como calcidiol, la mayor forma circulante de vitamina D, y la segunda ocurre en el riñón por la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) para formar el metabolito hormonalmente activo 1,25 hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) también conocido como calcitriol. Tanto el calcidiol como el calcitriol pueden ser metabólicamente inactivados a través de una reacción de hidroxilación por la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1). Virtualmente todas las moléculas de 25(OH)D en la circulación están presente como un complejo con la proteína ligadora y solamente el 0,03% del metabolito se encuentra en la forma libre⁵³.

Los queratinocitos humanos exhiben una ruta de vitamina D autónoma⁵⁴. Esta ruta no solo sintetiza la vitamina D inducida por los rayos UVB sino que también exhibe el metabolismo regulado enzimáticamente de la vitamina D, el cual resulta en la generación de calcitriol. El calcitriol es posteriormente catabolizado por la reacción de hidroxilación, lo cual significa que los queratinocitos son las únicas células en el cuerpo con la ruta completa desde 7-DHC hasta 1,25(OH)₂D. Sin embargo, la conversión cutánea de 25(OH)D circulante en 1,25(OH)₂D no tiene un rol muy significativo in vivo porque la cantidad de 25(OH)D libre que penetra la membrana celular de los queratinocitos epidérmicos es muy pequeña para inducir la formación de cantidades suficientes de 1,25(OH)₂D. Adicionalmente, las capas más profundas de la epidermis son poco vascularizadas, lo cual contribuye a que el paso de 25(OH)D de la circulación a los queratinocitos sea muy bajo⁵⁵. Los queratinocitos expresan el receptor de vitamina D y el calcitriol puede ejercer efectos intracrinós y/o autocrinos sobre los queratinocitos y efectos paracrinós sobre las células vecinas. De esta manera, los queratinocitos epidérmicos son al mismo tiempo sitio de síntesis de 1,25(OH)₂D y blanco de esta

hormona. Los fibroblastos de la dermis expresan la 25-hidroxilasa pero no la 1α -hidroxilasa. Por lo tanto, los fibroblastos pueden jugar un importante rol como suplidores de precursores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a los queratinocitos y también a la circulación sanguínea⁴⁸. Los niveles circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ son relativamente constantes y finamente regulados por un mecanismo de retroalimentación de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, factor de crecimiento fibroblástico 23 y la misma vitamina D. Los niveles $25(\text{OH})\text{D}$, sin embargo, varían ampliamente en individuos sanos.

En humanos, hay células y órganos extrarrenales que poseen 1α hidroxilasa, incluyendo pulmón, mama, colon, próstata y monocitos. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ formada por órganos extrarrenales generalmente actúa de manera paracrina. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ actúa como una hormona esteroide y forma un complejo con el receptor de hormona de vitamina D y el RXR. Este complejo se une a los elementos de respuesta de vitamina D en el genoma y modifica la transcripción de genes. Al menos 60 tipos de células humanas expresan el receptor de vitamina D, con un estimado de 200 genes que responden a la vitamina D. Estos genes están involucrados en procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis celular y la producción de proteínas bactericidas⁵⁵.

La vitamina D regula muchos procesos fisiológicos en la piel, desde la proliferación, diferenciación y apoptosis de los queratinocitos hasta el mantenimiento de la barrera y la función inmune. La deficiencia de vitamina D está asociada con el riesgo de psoriasis y dermatitis atópica y los estudios clínicos sugieren un efecto beneficioso de la vitamina D en el tratamiento de estas dos enfermedades inflamatorias de la piel⁵⁶. La vitamina D afecta la proliferación y diferenciación de queratinocitos directamente o a través de su interacción con el calcio. En bajas concentraciones, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta la proliferación de queratinocitos, pero en concentraciones altas inhibe la proliferación y promueve la diferenciación⁵⁷. La acción antiproliferativa de la vitamina D sobre los queratinocitos es mediada por la disminución

de la expresión de c-myc y ciclina D y por el incremento en la expresión de los inhibidores del ciclo celular p21 y p27. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promueve la diferenciación de queratinocitos a través del incremento en la síntesis de componentes estructurales (involucrina, transglutaminasa, loricrina y filagrina)⁵⁸. La vitamina D lleva a cabo su efecto sobre la barrera epidérmica aumentando la síntesis de proteínas estructurales de la envoltura cornificada. En concentraciones fisiológicas, la vitamina D previene la apoptosis de queratinocitos, pero en altas concentraciones induce la apoptosis de queratinocitos⁵⁹. Adicionalmente, la vitamina D tiene efectos sobre el sistema inmune de la piel incluyendo el aumento de la respuesta antimicrobiana, la inducción de autofagia y la supresión de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α ⁶⁰. La vitamina D también protege contra las infecciones, las bajas concentraciones de vitamina D están asociadas con un incremento en el riesgo de infecciones.

Otras hormonas: Está bien establecido que la piel sintetiza y secreta glucocorticoides (GC). Los GC son hormonas esteroides cuyos efectos son mediados a través de un receptor intracelular conocido como receptor glucocorticoide (RG) que pertenece a la familia de receptores nucleares. El RG es un factor de transcripción dependiente de ligando que ejerce roles críticos en la función de la piel. La unión del GC provoca la disociación del RG del complejo citoplasmático, su dimerización y el traslado al núcleo donde puede modular la transcripción de genes de manera específica para cada tipo de célula. Los queratinocitos epidérmicos pueden sintetizar cortisol a partir de colesterol⁶¹ y expresan las enzimas 11β -hidroxilasa (CYP11B1) y 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2. Estas enzimas catalizan la interconversión de cortisol activo y cortisona inactiva y, por tanto, influyen en la disponibilidad biológica de la hormona activa. Una consecuencia de estos hallazgos es que la acción de los GC puede ser modificada localmente a nivel de pre-receptor a través de cambios en la expresión de estas enzimas. Adicionalmente, la producción de cortisol puede ser disparada por otras señales como IL- 1β , una citoquina clave en el daño epidérmico, a través de la inducción

de CYP11B1 por los queratinocitos⁶². Por el contrario, la inhibición de la síntesis de cortisol durante la cicatrización de las heridas, incrementa la producción de IL-1 β , lo cual representa un mecanismo de retroalimentación que modula la señal mediada por GC. Adicionalmente, en la piel, los GC inducen la expresión de genes anti-apoptosis y reprimen genes pro-apoptosis. Las acciones de los GC también son cruciales para la formación de la barrera epidérmica durante la vida fetal⁶³.

La piel es un reconocido blanco de hormonas tiroideas. La hormona tiroidea circulante predominante es la tetrayodotironina (T_4), la cual es convertida en triyodotironina (T_3), la forma activa de la hormona, por enzimas desyodasas intracelulares. Dos de las enzimas (D1, D2) convierten la T_4 en T_3 . La tercera enzima, D3, convierte la T_4 en la forma inactiva T_3 reversa (rT_3). Las tres enzimas son activas en la epidermis, pero ni la D1 ni la D3 son activas en la dermis. La acción de las hormonas tiroideas (HT) sobre la piel es mediada a través del receptor de hormona tiroidea (RHT). Los tejidos cutáneos expresan las tres isoformas más conocidas de RHT. La T_3 está involucrada en el proceso de diferenciación de la epidermis, e incrementa la respuesta a factores de crecimiento⁶⁴. Adicionalmente, la T_3 estimula la proliferación de queratinocitos en la epidermis y fibroblastos en la dermis, acelera la formación de la barrera epidérmica y participa en la función de glándulas sebáceas, ecrinas y apocrinas⁶⁵. En la UPS, la T_3 prolonga la fase anagen del ciclo de crecimiento del pelo⁶⁶. Los RHT se localizan en la vaina de la raíz externa, la papilla dérmica y las glándulas sudoríparas. La isoforma $\beta 1$ de los RHT es la más abundante en la UPS de humanos adultos. El descubrimiento de receptores de hormona estimulante de la tiroides en varios tipos de células de la piel ha dado lugar al concepto de un eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) cutáneo que podría tener algunas similitudes funcionales con el eje HHT central⁶⁷.

La hormona paratiroidea (HPT) y la proteína relacionada con hormona paratiroidea (PrHPT) influyen en los folículos pilosos a través de

rutras paracrinas y autocrinas. Hay significativa evidencia que tanto la HPT como la PrHPT influyen en los procesos de proliferación y diferenciación de células del folículo piloso. La HPT es una hormona secretada por las glándulas paratiroides en respuesta a los niveles circulantes de calcio y fosfato, y es un inhibidor del desarrollo del pelo que compite con el calcitriol que estimula el crecimiento del pelo. La PrHPT es un polipéptido que exhibe 70% de homología en el fragmento N-terminal con la HPT, es liberada por células epidérmicas y migra a la dermis. La secreción de PrHPT en la piel fue identificada por primera vez en queratinocitos humanos. Los receptores para HPT y para PrHPT han sido localizados en la vaina dérmica y la papilla dérmica de pelos en desarrollo⁶⁸. La activación de estos receptores en el folículo piloso regula la transición anagen-catagen en el ciclo del pelo⁶⁹.

La piel contiene la maquinaria molecular y bioquímica necesaria para transformar L-triptofano en melatonina. La producción de melatonina ha sido demostrada en las capas superiores de la epidermis y estructuras de la dermis. En la piel, el metabolismo de melatonina involucra rutas indólicas y kinúricas. El metabolismo indólico de la melatonina ha sido sugerido por la detección de la actividad de la enzima monoamina oxidasa en células de la piel, mientras, al menos en queratinocitos humanos, la melatonina es metabolizada a través de la ruta enzimática kinúrica o a través de la acción directa de la radiación ultravioleta UVB⁷⁰. La piel humana expresa los receptores MT1 y MT2. La expresión de estos receptores es modificada por factores ambientales (rayos UVB) y patologías subyacentes (cáncer de piel). Por ejemplo, la exposición a rayos UVB induce la regulación hacia arriba de la expresión de receptores MT1 en los melanocitos de la epidermis. La melatonina participa en la actividad cíclica del crecimiento del pelo, estimula la proliferación de queratinocitos epidérmicos y ayuda a mantener la función de barrera de la epidermis⁷¹. Por otra parte, la melatonina también lleva a cabo actividades metabólicas y citoprotectoras independientes de receptor. En la piel, la más importante de estas actividades está

relacionada con el daño oxidativo inducido por la radiación UV. La melatonina actuando como un agente anti-apoptosis incrementa la viabilidad de células irradiadas con rayos UV⁷².

CONCLUSIÓN

Las observaciones clásicas de la piel como un tejido blanco de hormonas han sido complementadas con el descubrimiento de su producción a nivel local. La piel también puede metabolizar hormonas y producir derivados con actividad sistémica. Los mediadores endocrinos de la piel con sus correspondientes receptores están organizados en unidades dérmicas y epidérmicas que permiten un control preciso de su actividad. De esta manera, los diversos componentes de la piel tienen la capacidad para comunicarse y regularse entre sí a través de citoquinas, neurotransmisores y hormonas. La rica irrigación e inervación de la piel facilita una rápida y eficiente comunicación entre los diferentes compartimentos cutáneos.

La piel es un tejido que responde a los esteroides sexuales a través de receptores específicos, pero también tiene la capacidad para sintetizarlos en cantidades significativas a partir de precursores adrenales. Entre los esteroides sexuales, los andrógenos son los más extensamente estudiados en la piel y los de mayor significado clínico; son reconocidos como reguladores claves del crecimiento del pelo y el desarrollo de las glándulas sebáceas²³. La creciente lista de elementos neuroendocrinos que son expresados en la piel apoya fuertemente un rol de este sistema en la biología cutánea. Los estudios de las últimas dos décadas han demostrado que la piel, en respuesta a una variedad de estresores, es capaz de producir muchos de los elementos hormonales expresados en una respuesta sistémica a estresores ambientales incluyendo CRH, urocortina y POMC con sus productos ACTH, β -ED y α -MSH³⁸. Las vitaminas A y D exhiben propiedades de hormonas de la piel incluyendo producción, liberación en la circulación, acción biológica e inactivación. La vitamina A influye en la proliferación y diferenciación de células epiteliales de la epidermis, la respuesta inmune y

la angiogénesis⁴⁹. La importancia de la vitamina D está documentada por el hecho que la piel es a la vez un sitio de síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y un órgano blanco de la acción de esta hormona⁵⁴. Las células residentes de la piel sintetizan y liberan GC, HPT, PrHPT, y melatonina entre otras hormonas. La piel también es un sitio para la conversión de T_4 en T_3 . Estas hormonas generadas localmente pueden actuar de manera paracrina o autocrina.

La actividad del sistema endocrino cutáneo puede ser modificada por la exposición a factores ambientales como la radiación solar, señales intrínsecas asociadas con el ciclo del pelo, modificadores biológicos como las citoquinas o por condiciones patológicas locales o sistémicas. En este contexto, la comunicación multidireccional entre la piel y los sistemas endocrino, inmune y nervioso sugiere que la piel como efector/productor de señales hormonales puede tener un importante papel en la homeostasis sistémica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:981-982.
2. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004;3:9-26.
3. Böhm M, Zouboulis CC. Dermato-Endocrinology- an exciting area of skin research with promising perspectives. *Exp Dermatol* 2004;13(Supl 4):3-4.
4. Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. *Dermato endocrinol* 2009;1:250-252.
5. Ando H, Niki Y, Akiyama K, Matsui MS, Yarosh DH. Melanosomes are transferred from melanocytes to keratinocytes through the processes of packaging, release, uptake and dispersion. *J Invest Dermatol* 2012;132:1222-1229.
6. Hachiya A, Kobayashi A, Yoshida Y, Kitahara T, Takema Y, Imokana G. Biphasic expression of two paracrine melanogenic cytokines, stem cell factor and endothelin-I, in ultraviolet B-induced human melanogenesis. *Am J Pathol* 2004;165:2099-2109.

7. Nasti TH, Timares L. Inflammasome activation of IL-1 family mediators in response to cutaneous photo damage. *Photochem Photobiol* 2012;88:1111-1125.
8. Noske K. Secreted immunoregulatory proteins in the skin. *J Dermatol Sci* 2018;89:3-10.
9. Aziz J, Shezali H, Radzi Z, Yahya NA, Abu Kassim NH, Czernuszka J, Rahman MT. Molecular mechanisms of stress-responsive changes in collagen and elastin networks in skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2016;29:190-203.
10. Blainpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cell in the skin. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2009;207:207-218.
11. Fuchs E, Baghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet* 2002;3:199-209.
12. Freeberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001;116:633-640.
13. Wang JN, Fukunaga-Kalabis M, Herlyn M. Crosstalk in skin: melanocytes, keratinocytes, stem cells and melanoma. *J Cell Commun Signal* 2016;10:103-120.
14. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009;1:81-86.
15. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* 2009;1:77-80.
16. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* 2009;1:68-71.
17. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
18. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol* 2013;5:264-270.
19. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000;54:230-242.
20. Zouboulis CC, Chen W, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield RL. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007;39:85-95.
21. Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: biochemistry, physiology and clinical implications of elevated blood levels. *Endocr Rev* 2017;38:220-254.
22. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002;119:992-1007.
23. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin—from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004;13(Supl4):5-10.
24. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle. *Physiol Rev* 2001;81:449-494.
25. Anawalt BD. Is dihydrotestosterone a classic hormone? *Endocr Rev* 2017;38:170-172.
26. Rahnayake D, Sinclair R. Male androgenic alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1295-1304.
27. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001;116:443-451.
28. Fimmel S, Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male* 2005;8:166-174.
29. Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002;11:487-502.
30. Barakat R, Cakley C, Kim H, Jin J, Chemyong JK. Extragonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMP Rep* 2016;49:488-496.
31. Gustafsson JA. An update on estrogen receptors. *Semin Perinatol* 2000;24:66-69.
32. Ohnemus U, Uenal M, Inzunza J, Gustafsson JA, Paus R. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev* 2006;27:677-706.
33. Rittie L. Cellular mechanisms of skin repair in human and other mammals. *J Cell Commun Signal* 2016;10:103-120.
34. Houghton BL, Holowatz LA, Minson CT. Influence of progestin bioactivity on cutaneous vascular responses to passive heating. *Med Sci Sport Exerc* 2005;37:45-51.
35. Rosenfield RL. Clinical practice: hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
36. Slominski A, Roloff B, Curry J, Dahiya M, Szczesniowski A., Wortsman J. The skin produces urocortin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:815-823.
37. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. *Horm Metab Res* 2007;39:106-109.
38. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 2000;21:457-487.
39. Talagas M, Lebonvallet N, Leschiera R, Marcotelles P, Misery L. What about physical contacts between epidermal keratinocytes and sensory neurons? *Exp Dermatol* 2018;27:9-13.

40. Böhm M. Neuroendocrine regulators. *Dermatoendocrinol* 2009;1:136-140.
41. Pincelli C. p75 neurotrophins receptor in the skin: beyond its neurotrophic function. *Front Med* 2017;4:22.
42. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle. *Physiol Rev* 2001;81:449-494.
43. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 2000;80:979-1020.
44. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes—a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13(Supl4):31-35.
45. Niemann C. Differentiation of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol* 2009;1:64-67.
46. Tejada HA, Bonci A. Shedding “UV” light on endogenous opioid dependence. *Cell* 2014;157:1500-1501.
47. Brossaud J, Pellet V, Corcuff J-B. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: interplay and interactions. *Endocr Connect* 2017;6:121-130.
48. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 2007;39:71-84.
49. Saurat J-H. Systemic retinoids—What’s new? *Dermatol Clin* 1998;16:331-340.
50. O’Byrne SM, Bianer WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res* 2013;54:1731-1743.
51. Zouboulis CC. Retinoids—Which dermatological indications will benefit in the near future? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:303-315.
52. Halliday GM, Ho KK, Barnetson RS. Regulation of the skin immune system by retinoids during carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1992;99:83S-86S.
53. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:80-89.
54. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther* 2010;23:2-12.
55. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91:115-124.
56. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchani AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2018;31:74-86.
57. Vanchinathan V, Lim HW. A dermatologist’s perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc* 2012;87:372-380.
58. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21:313-329.
59. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127:256-262.
60. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D, modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-496.
61. Meyer JS, Novak MA. Hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology* 2012;153:4120-4127.
62. Pérez P. Glucocorticoid receptors, epidermal homeostasis and hair follicle differentiation. *Dermatoendocrinol* 2011;3:1-9.
63. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest* 2006;116:1150-1158.
64. Paus R. Exploring the “thyroid-skin connection”: concepts, questions, and clinical relevance. *J Invest Dermatol* 2010;130:93-101.
65. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J. Frontiers in sebaceous glands biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008;17:542-551.
66. van Beek N, Bodó E, Kromminga A. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4381-4388.
67. Slominski A, Wortsman J, Khon L. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* 2002;119:1449-1455.
68. Skrok A, Bednarczyk T, Shwark A, Popow M, Rudnicka L, Olszewska M. The effect of parathyroid hormones on hair follicle physiology: implications for treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:213-225.
69. Cho YM, Woodard GL, Dunbar M, Gocken T, Jimenez JA, Foley J. Hair-cycle-dependent expression of parathyroid hormone-related protein and its type I receptor: evidence for regulation at the anagen to catagen transition. *J Invest Dermatol* 2003;120:715-722.
70. Slominski A, Semak I, Fischer TW, Kim TK, Kleszczynski K, Hardeland R, Reiter RJ. Metabolism of melatonin in the skin: Why is important? *Exp Dermatol* 2017;26:563-568.

71. Kim TK, Lin Z, Idwell WJ, Li W, Slominski A. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2015;404:1-8.
72. Slominski A, Tobin DJ, Smijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2007;19:17-24

PREVALENCIA DE OBESIDAD, ALTERACIONES DE GLUCEMIA, DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN INDÍGENAS WARAOS. BARRANCAS, VENEZUELA

Jesús Brito Núñez^{1,2}, Priscilla Gastiaturú Castillo², Javier Cedeño Rondón^{1,2}, Erly Pérez Arciniega³, Nafxiel Brito Núñez^{1,3}.

¹Escuela Ciencias de la Salud Dr. Francisco Batisttini Casalta, Universidad De Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela. ²Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad De Oriente Núcleo Bolívar (SOCIEM-UDO-Bolívar) y Federación Latinoamericana de Sociedades Científica de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM). ³Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 167-177

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de obesidad, alteración de glucemia en ayunas, diabetes e hipertensión arterial en indígenas Waraos de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas, Venezuela.

Métodos: Se realizó estudio descriptivo de corte transversal en diciembre de 2015. La muestra estuvo conformada por 103 individuos. Se tomaron medidas antropométricas, presión arterial, glucemia capilar. Se utilizó el programa estadístico SPSS 19 y el Microsoft Excel 2013.

Resultados: La circunferencia abdominal fue mayor en el género masculino que en el femenino (91,20 cm y 87,65 cm, respectivamente), similar tendencia se observó en el peso, talla e índice de masa corporal. La media de glucemia fue mayor en el género femenino (121,70±50,09 mg/dl) que en el masculino (115,24±25,92 mg/dl). La obesidad abdominal fue 49,12% en el género femenino, y 36,96% en el masculino. La alteración de glucemia en ayunas y diabetes mellitus fue mayor en el género femenino con 31,58%. La hipertensión arterial fue más prevalente en pacientes entre 40 y 49 años con 55,56%.

Conclusión: La prevalencia de obesidad abdominal fue de 43,69%, de hipertensión arterial fue de 12,62%, alteración de glucemia en ayunas de 30,10% y diabetes mellitus de 7,77%. Hasta la fecha no hay registro de criterios antropométricos de uniformidad para las comunidades indígenas de Latinoamérica.

Palabras Clave: Población indígena; diabetes; obesidad; hipertensión.

PREVALENCE OF OBESITY, GLYCEMIA ALTERATIONS, DIABETES AND HYPERTENSION IN THE WARAOS INDIANS. BARRANCAS VENEZUELA

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of obesity, impaired fasting glycemia, diabetes and hypertension in Waraos Indians from Barrancas, Monagas State, Venezuela.

Methods: It was carried out a descriptive cross-sectional stud in December 2015. The sample consisted of 103 individuals. Anthropometric measurements, blood pressure and capillary glycemia were taken. The Statistical program SPSS 19 and the Microsoft Excel 2013 were used.

Artículo recibido en: Abril 2018. Aceptado para publicación en: Septiembre 2018
Dirigir correspondencia a: Jesús David Brito Núñez. Email: jdbn_93@hotmail.com

Results: Abdominal circumference was greater in males than in females (91.20 cm and 87.65 cm, respectively), a similar tendency was observed in weight, height and body mass index. The mean blood glucose was higher in the female gender (121.70 ± 50.09 mg/dl) than in the male (115.24 ± 25.92 mg/dl). Abdominal obesity was 49.12% in the female gender, and 36.96% in the male. The alteration of fasting glucose and diabetes mellitus was higher in the female gender with 31.58%. Hypertension was more prevalent in patients between 40 and 49 years with 55.56%.

Conclusion: The prevalence of abdominal obesity was 43.69%, hypertension was 12.62%, alteration of fasting blood glucose was 30.10% and diabetes mellitus was 7.77%. To date there is no record of anthropometric criteria of uniformity for indigenous communities in Latin America.

Keywords: Indigenous population; diabetes; obesity; hypertension.

INTRODUCCIÓN

La obesidad aumenta la probabilidad de diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y ciertos tipos de cáncer. Se estima que la obesidad, diabetes e hipertensión arterial ha incrementado en las últimas tres décadas en países de ingresos bajos y medianos. En el 2013, 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso, para el año 2014 el 10% de los hombres y el 14% de las mujeres de 18 años o más padecía obesidad, el 22% de la población adulta sufría de hipertensión arterial y 422 millones de personas mayores de 18 años o más padecía de diabetes, de ellos 62 millones pertenece a la región de las Américas¹⁻².

En Venezuela de acuerdo a datos del Ministerio del Poder Popular para la salud, en el año 2013 se reportó que las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte con 20,61%, de ellos el 2,22% pertenece a las enfermedades cardiacas hipertensivas, y en tercer lugar se sitúa la diabetes con 11.459 defunciones, que corresponde al 7,64% de la mortalidad en el país³.

Diversos estudios han revelado que los factores de riesgo con relevancia en el desarrollo de las enfermedades crónicas son: la obesidad abdominal, las dislipidemias, el tabaquismo, la hipertensión arterial, dieta hipercalórica, inactividad física, la etnicidad, edad avanzada,

que está dado por la interacción de factores genéticos y metabólicos^{2,4-7}. Se ha demostrado que la aculturación juega un papel importante en los factores de riesgos modificables, que predisponen a la aparición de diabetes y afectaciones cardiovasculares⁸. Sin embargo hay quienes proponen utilizar el nombre de “patología socioeconómica” para los cambios determinados por la sociedad moderna, con el fin de diferenciarlos de la consideración aislada de factores socioeconómicos y factores de riesgo, pues se considera que la interacción entre ellos es la causa más importante del aumento acelerado en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles, observado en los últimos años en los países en vías de desarrollo⁹. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) en sus Guías sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, plantea que el programa educativo debe ser completo, permitiendo que el paciente conozca su enfermedad y se empodere para auto-controlarse. Educar es más que informar¹⁰.

En Venezuela existen cerca de 40 pueblos indígenas, las mayores proporciones de población indígena están localizadas en el Estado Zulia (63%) donde más de 50% habitan en zonas urbanas y suburbanas, Estado Amazonas (12%), Bolívar (11,2%) y el Estado Delta Amacuro (6,6%) donde 52% de la población habita en zonas rurales, y 48% en zonas urbanas^{11,12}.

Los indígenas de la etnia Warao ocuparon el Delta del Orinoco desde sus comienzos y continúan habitando esta región, donde se dedican a la pesca y la artesanía cesterá. A finales del siglo XX, en la década de 1960 se vieron obligados a migrar de medios rurales a medios urbanos en búsqueda de mejoras en su calidad de vida, hecho que provocó alteraciones en su estilo de vida, favoreciendo hábitos sedentarios, y alta prevalencia de síndrome metabólico que constituyen un factor de riesgo de diabetes¹³. Se observa que la etnia Warao está sometida a un proceso acelerado de cambio, que afecta todo su sistema, resultado de relaciones más constantes y profundas con la sociedad^{12,14}. Por lo general este tipo de estudio ha sido aplicado en poblaciones accesibles pero poco ejecutados en poblaciones de difícil el acceso, por tal motivo se traza como objetivo determinar la prevalencia de obesidad, alteración de glucemia en ayunas, diabetes e hipertensión arterial en indígenas de la etnia Warao de Barrancas, Municipio Sotillo, Estado Monagas, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Descriptivo, observacional y de corte transversal con enfoque cuantitativo¹⁵.

Área de estudio

La presente investigación se llevó a cabo en diciembre de 2015 en la capilla de la comunidad indígena Warao ubicada en el paseo malecón de la localidad de Barrancas del Orinoco, Municipio Sotillo, Estado Monagas, Venezuela.

Universo y muestra

El universo estuvo conformado por 213 indígenas y la muestra fue conformada por 103 individuos que voluntariamente aceptaron participar en el estudio y que dieron su consentimiento informado de forma escrita¹⁶. Como criterios de inclusión para el estudio se tomaron a individuos mayores de 16 años, personas sanas y con diagnóstico de diabetes, e hipertensión arterial sin control de su

enfermedad. Se excluyeron a las embarazadas, pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus e hipertensión arterial con control de su enfermedad, así como los sujetos menores de 16 años.

Procedimiento

Se tomaron medidas antropométricas tales como peso, talla, se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) por medio de la fórmula peso (kg)/talla (m)²; un IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m² se consideró normal, entre 25 a 29,9 Kg/m² se consideró sobrepeso, y obesidad si era ≥ 30 Kg/m²¹⁷. Fueron determinados utilizando un peso-tallímetro Health o Meter marca Welch Allyn con capacidad de 200 Kg y un margen de error de 0,1kg.

Circunferencia Abdominal: se tomó como referencia anatómica el punto medio entre la cresta iliaca y el borde inferior de la última costilla. El punto de corte para definir obesidad abdominal fue de 90 cm en mujeres y 94cm en hombres, el cual ha sido el propuesto para Latinoamericanos¹⁸. Se midió empleando una cinta métrica plástica no extensible.

Presión Arterial: Se consideró como presión arterial normal si ésta es <120/80 mmHg, prehipertensión 120-139/80-89 mmHg, hipertensión si es mayor o igual a 140/90 mmHg¹⁹. Se cuantificó utilizando un esfigmomanómetro aneróide de marca Welch Allyn y estetoscopio marca Littman, se realizó una toma de presión arterial diaria por dos días continuos a cada individuo en la capilla de la comunidad indígena Warao, previo reposo de 10 minutos, en posición sentado, de acuerdo a las recomendaciones del séptimo comité de expertos en hipertensión (JNC 7, por sus siglas en inglés)¹⁷⁻¹⁹.

Glucemia capilar: Para efectos de este estudio se consideró como alteración de la glucemia en ayunas valores de 100-126 mg/dl en ayunas. Para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, valores de glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de DM (poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida de peso inexplicada) y glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas)

≥ 126 mg/dl^{2,20}. No se realizó en estos pacientes la sobrecarga oral de glucosa, solo se tuvo en cuenta la glucemia en ayunas. Si bien la ADA establece como criterio diagnóstico la glucemia plasmática en ayuna para la población general, al igual que la OMS, esta última recomienda que si el análisis de laboratorio de la glucosa en plasma venoso no se puede practicar, una opción aceptable para el diagnóstico son los dispositivos portátiles para medir la glucosa en sangre capilar que cumplen los requisitos de la Organización Internacional de Normalización (ISO), además hace énfasis en que este tipo de análisis es de utilidad para la atención primaria en salud y en poblaciones de difícil acceso, como el caso de nuestro estudio^{2,20}. En tal sentido, la glucemia se determinó previo ayuno de 8 horas o más, se utilizó un glucómetro Free Style marca Abbott, estudios han demostrado que la medición de la glucemia capilar con dicho glucómetro tiene una variabilidad de 5,6% con respecto a la glucemia plasmática²¹.

Análisis Estadístico

Los datos fueron agrupados y procesados en el programa estadístico SPSS 19, se analizaron por medio de estadística descriptiva como la media, desviación típica, frecuencias absolutas y relativas. A las variables cuantitativas continuas (media \pm desviación típica) se les aplicó la prueba Z de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, las que tuvieron distribución normal se les aplicó la prueba t de Student, aquellas que no tuvieron distribución normal se les aplicó el test de ANOVA. Para las variables categóricas (frecuencias absolutas y relativas) se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Adicionalmente se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 para dar formato a las tablas y la figura.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 103 indígenas donde 46 eran del género masculino y 57 del género femenino. La prevalencia global de la obesidad abdominal fue de 43,69%, de hipertensión arterial fue de 12,62%, alteración

de glucemia en ayunas fue de 30,10% y diabetes mellitus de 7,77% (Figura 1). La circunferencia abdominal en promedio fue mayor en el género masculino que el femenino con $91,20 \pm 16$ cm y $87,65 \pm 10$ cm respectivamente, similar tendencia se observó en el peso, talla e índice de masa corporal. En relación a los valores promedios de presión arterial sistólica y diastólica estuvieron dentro del límite normal. La glucemia en ayunas fue mayor en el género femenino ($121,70 \pm 50,09$ mg/dl) que en el masculino ($115,24 \pm 25,92$ mg/dl), sin diferencias significativas (Tabla I).

La prevalencia de obesidad abdominal fue 49,12% en el género femenino mientras que en el masculino fue menor con 36,96%, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,15$). El sobrepeso fue más prevalente en el género femenino con 31,58%; sin embargo la prevalencia de obesidad fue mayor en el género masculino (26,09%), no hubo diferencia significativamente estadísticas ($p=0,67$). En relación a la prevalencia de hipertensión arterial no se encontraron diferencias significativas por género ($p=0,92$), donde en el género masculino fue de 13,04% mientras que en el femenino 12,28%. La prevalencia de alteración de glucemia en ayunas y diabetes mellitus fue mayor en el género femenino con 31,58% y 10,53% respectivamente (Tabla II).

La prevalencia de obesidad abdominal según la edad fue mayor en el grupo de 40-49 años donde todos tenían este trastorno (100%), seguido de los de 50 y más años con 72,22%. El sobrepeso fue más prevalente en los individuos con 50 años y más con 44,44%, seguido de los de 30-39 años con 42,31%; la obesidad fue mayor en indígenas de edades de 40-49 años con 77,78% seguido de los de 50 y más años con 27,78%. Del mismo modo la hipertensión arterial fue más prevalente en individuos de 40-49 años con 55,56% seguido de mayores de 50 años con 22,22%. La alteración de glucemia en ayunas en general fue 66,67% siendo el grupo de pacientes con 50 años o más, frecuentemente afectado. Cabe destacar que estos hallazgos fueron significativamente estadísticos $p < 0,01$ (Tabla III).

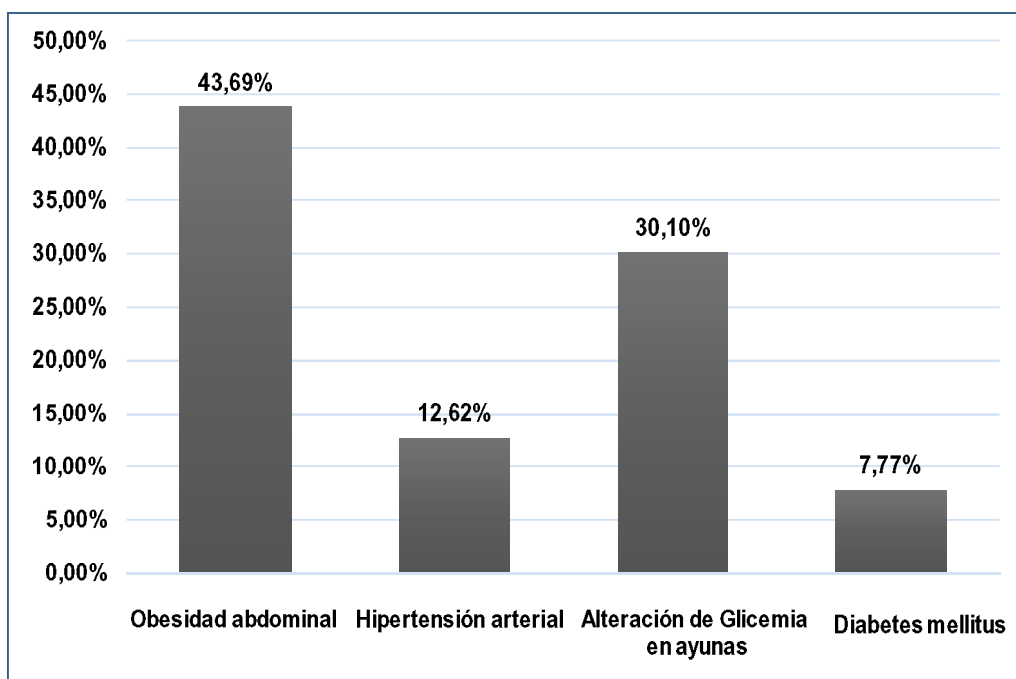


Figura 1. Prevalencia de obesidad abdominal, hipertensión arterial, alteración de glucemia en ayunas y diabetes mellitus en indígenas de la etnia Warao.

Tabla I. Valores promedio de variables antropométricas, presión arterial y glucemia de acuerdo a género en indígenas de la etnia Warao. Barrancas del Orinoco. Municipio Sotillo. Estado Monagas. Venezuela

	Género	N	Media	Desviación típ.	Valor de p
Circunferencia Abdominal	Femenino	57	87,65	10,81	0,19**
	Masculino	46	91,20	16,75	
Peso	Femenino	57	56,80	10,02	<0,001*
	Masculino	46	70,42	21,13	
Talla	Femenino	57	1,48	0,07	<0,001**
	Masculino	46	1,61	0,09	
IMC	Femenino	57	25,76	4,20	0,24**
	Masculino	46	26,93	6,05	
Presión Arterial Sistólica	Femenino	57	111,40	16,20	0,42*
	Masculino	46	114,13	18,11	
Presión Arterial Diastólica	Femenino	57	69,47	11,25	0,64*
	Masculino	46	68,41	12,09	
Glucemia	Femenino	57	121,70	50,09	0,21*
	Masculino	46	115,24	25,92	

*t de student; **ANOVA, IMC: Índice de masa corporal

Tabla II. Prevalencia de obesidad, hipertensión, alteración de glucemia en ayunas y diabetes de acuerdo a género en indígenas Warao. Barrancas del Orinoco. Estado Monagas. Venezuela

Obesidad Abdominal	Género				Total		Valor p*
	Femenino		Masculino		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
Presente	28	49,12	17	36,96	45	43,69	0,15
Ausente	29	50,88	29	63,04	58	56,31	
Total	57	100,00	46	100,00	103	100,00	
IMC							
Normal	28	49,12	22	47,83	50	48,54	0,67
Sobrepeso	18	31,58	12	26,09	30	29,13	
Obesidad	11	19,30	12	26,09	23	22,33	
Total	57	100,00	46	100,00	103	100,00	
Presión arterial							
Normal	45	78,95	35	76,09	80	77,67	0,92
Prehipertensión	5	8,77	5	10,87	10	9,71	
Hipertensión	7	12,28	6	13,04	13	12,62	
Total	57	100,00	46	100,00	103	100,00	
Glucemia							
Normal	33	57,89	31	67,39	64	62,14	0,42
Alteración glucosa ayunas	18	31,58	13	28,26	31	30,10	
Diabetes mellitus	6	10,53	2	4,35	8	7,77	
Total	57	100,00	46	100,00	103	100,00	

*Prueba de chi cuadrado, IMC: Índice de masa corporal

Tabla III. Prevalencia de obesidad, hipertensión, alteración de glucemia en ayunas y diabetes según edad en indígenas Warao. Barrancas del Orinoco. Estado Monagas. Venezuela

Obesidad Abdominal	Edad (años)										Total	Valor p*	
	16-19		20-29		30-39		40-49		50 y más				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
Presente	1	8,33	8	21,05	14	53,85	9	100,00	13	72,22	45	43,69	<0,001
Ausente	11	91,67	30	78,95	12	46,15	0	0,00	5	27,78	58	56,31	
Total	12	100,00	38	100,00	26	100,00	9	100,00	18	100,00	103	100,00	
IMC													
Normal	10	83,33	27	71,05	8	30,77	0	0,00	5	27,78	50	48,54	<0,001
Sobrepeso	1	8,33	8	21,05	11	42,31	2	22,22	8	44,44	30	29,13	
Obesidad	1	8,33	3	7,89	7	26,92	7	77,78	5	27,78	23	22,33	
Total	12	100,00	38	100,00	26	100,00	9	100,00	18	100,00	103	100,00	
Presión arterial													
Normal	10	83,33	35	92,11	21	80,77	2	22,22	12	66,67	80	77,67	<0 001
Prehipertensión	2	16,67	1	2,63	3	11,54	2	22,22	2	11,11	10	9,71	
Hipertensión	0	0,00	2	5,26	2	7,69	5	55,56	4	22,22	13	12,62	
Total	12	100,00	38	100,00	26	100,00	9	100,00	18	100,00	103	100,00	
Glucemia													
Normal	9	75,00	31	81,58	19	73,08	3	33,33	2	11,11	64	62,14	<0,001
Alteración glucosa ayunas	2	16,67	7	18,42	5	19,23	5	55,56	12	66,67	31	30,10	
Diabetes mellitus	1	8,33	0	0,00	2	7,69	1	11,11	4	22,22	8	7,77	
Total	12	100,00	38	100,00	26	100,00	9	100,00	18	100,00	103	100,00	

*Prueba de chi cuadrado, IMC: Índice de masa corporal

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio demuestran que los indígenas de la etnia Warao poseen circunferencia abdominal promedio por debajo del punto de corte propuesto para la población Latinoamericana, aunque el 43,69% presenta obesidad central; los resultados difieren a los obtenidos en la etnia indígena Añú del estado Zulia, donde el sexo masculino presenta valores superiores al punto de corte y el 70,6% de la población presenta obesidad central²². En Colombia, Cardona y cols reportaron que en indígenas Emberá-Chamí, el 57,6% tenía obesidad central²³, mientras que los indígenas de la etnia Nahuas exhiben un perímetro abdominal de $88,5 \pm 10$ cm²⁴. De igual forma, en 497 indígenas

del pueblo Jaguapiru, Brasil con glucemia normal, se observó un promedio de circunferencia abdominal elevado, 28% para ambos géneros tomando como referencias de perímetro abdominal mayor a 90 cm y 80 cm para hombres y mujeres respectivamente²⁵. Estos datos indican que los indígenas de Latinoamérica poseen circunferencia abdominal similar en algunas regiones y elevado en otras, y no hay criterios de uniformidad para un punto de corte de perímetro abdominal en ellos.

Los indígenas Warao de la población en estudio, presentan variaciones de peso y talla entre ellos, en cuanto a género en promedio se tiene que las féminas pesan 56,80 kg y miden 1,48 m y los masculinos pesan 70,42 kg y miden 1,61 m;

al contrastar estos hallazgos con la población de indígenas nahuas ubicada en Ixtaczoquitlán, Veracruz, México, se tienen similares resultados en ambos géneros donde las mujeres en promedio pesan $64,1 \pm 11,0$ kg y miden $1,49 \pm 0,1$ m y los hombres pesan $71,6 \pm 13,0$ kg y miden $1,57 \pm 0,1$ m²⁴; similar tendencia se reporta en 246 individuos de la población de Chapas México²⁶.

El IMC encontrado en promedio fue $26,34$ kg/m², inferior al encontrado por Finol y cols en indígenas del estado Zulia, Venezuela²² y por Herrera y cols en indígenas de Veracruz, México, quienes reportaron IMC en promedio de $27,27$ kg/m² y $28,6$ kg/m², respectivamente. En 477 mujeres y 312 hombres de la etnia Mapuche del hábitat rural se encontró IMC >25 kg/m² en 81,5% y 72,4% respectivamente, y en el área urbana, se demostró sobrepeso en 87,1% de mujeres y 78,4% de los hombres²⁷. En otro estudio similar a éste, donde se contrastaron tres grupos étnicos diferentes del Alto Biobío, el IMC general fue de $28,2 \pm 4,5$ kg/m², sobrepeso se encontró en 42,5% y obesidad en 30,5%. En 200 Indígenas Huincholes, de los 100 correspondientes a la población urbana, el 60% tuvo sobrepeso y obesidad, y de la otra mitad del área rural, el 34% mostró IMC > 25 kg/m²^{28,29}, datos que son elevados en comparación a los encontrado en nuestro estudio donde el sobrepeso y la obesidad no superaron el 31,60% en ambos géneros.

Respecto al grupo etario, Herrera y cols mostraron que en los indígenas nahuas, el sobrepeso fue de 51,8% para el grupo etario > 60 años, y la obesidad de 53,7% en el grupo etario de 41-50 años²⁴. Esta investigación reportó similares grupos etarios afectados, pero con aumento de porcentaje de obesidad (77,78%) para el grupo etario de 40-49 años de edad y sobrepeso de 44,44% en $>$ de 50 años de edad, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,001$). En poblaciones cercanas a la estudiada, con razas variadas, se reportó sobrepeso de 34,6% y obesidad de 43,1% para ambos géneros³⁰. Es de resaltar la discrepancia en las medidas antropométricas que se presentan en las etnias o poblaciones mencionadas en comparación a la objeto de estudio.

En cuanto a la presión arterial, se encontró que la presión arterial sistólica (PAS) en promedio fue de $111,40 \pm 16$ mmHg y $114,13 \pm 18$ mmHg para el género femenino y el masculino respectivamente; la media de la presión arterial diastólica (PAD) no superó los 70 mmHg para ambos géneros. En general el 9,71% presenta prehipertensión arterial y el 12,62% mostraron cifras de hipertensión arterial, sin variación significativa con respecto al género, pero de acuerdo al grupo etario se presenta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$), siendo el grupo más afectado el de 40-49 años de edad; estos resultados se mantienen por debajo a los publicados en los indígenas Añú donde la media de PAS (hombres $136,86 \pm 21,93$ mmHg, y mujeres $121,04 \pm 19,09$ mmHg) y PAD ($87,86 \pm 12,7$ mmHg y $77,57 \pm 12,13$ mmHg, hombres y mujeres respectivamente), son mayores, aunado a que el 40,4% de la población en estudio se diagnosticó con hipertensión arterial²². En otros estudios similares, tal es el caso de Ciudad Bolívar donde se evaluaron 627 individuos de diferentes orígenes, el 23,3% presentó prehipertensión arterial y el 50,7% hipertensión arterial, siendo el género femenino el más afectado. En el departamento de Caldas los indígenas mostraron PAS aumentada 17,2% de los casos y PAD aumentada en 19,2%, con cifras de hipertensión arterial en 33,8% de los individuos en estudio^{23,30}; aunque las cifras de estas investigaciones siguen siendo superiores a la de nuestro estudio, los indígenas Mapuches de Chile de zonas rurales y urbanas manejan resultados similares de hipertensión arterial a la de esta población indígena²⁷.

En este estudio con indígenas de la etnia Warao se evaluó la glucemia en ayunas, y se encontró alteración en 30,1% de la población general, siendo el género femenino más afectado con 31,58% y el grupo etario >50 años de edad con 66,67%. En indígenas de otras regiones de Latinoamérica, como en el estudio realizado en el pueblo Jaguapiru, Brasil, se informó que 44,9% de los aborígenes tenían sobrepeso y el 21,7% con obesidad, en ambos sexos; aunado a esto, el 34,8% de los individuos con cifras de hipertensión arterial presentaban alteración de glucemia en ayunas²⁵.

En otro estudio realizado en indígenas Mapuches se encontró una ínfima alteración de glucemia en contraste con la de este estudio; de manera similar ocurre con los nativos de la etnia Añú, donde se reportaron niveles superiores a 100 mg/dL en 14% de los casos²². Maicán y cols observaron glucemia alterada en ayuno en 7,2% de la población general, siendo el género femenino más afectado con 7,9% y grupo etario > 60 años de edad con incremento de la prevalencia de 16,5%³⁰, datos que continúan siendo bajos con respecto a los de este estudio.

El desenlace final de algunas de las variables que se han discutido hasta ahora, es la aparición de diabetes mellitus, la cual obedece a un conjunto de trastornos metabólicos que ocurren a la par de dichas alteraciones; la comunidad indígena en estudio presenta prevalencia de diabetes de 7,77% el género más afectado es el femenino con 10,53% de los casos, resultados que son superiores a los encontrados por Oliveira y cols en Brasil donde un 4,5% de la población general se diagnosticó con diabetes mellitus²⁵.

Las limitaciones para realizar el estudio en la comunidad de indígenas Warao fueron, el difícil abordaje por políticas internas, aunado a que los investigadores no manejan el idioma nativo y que el estudio es autofinanciado, por lo que solo se realiza glucemia capilar.

Se concluye que la prevalencia de diabetes mellitus en la comunidad indígena Warao fue de 7,77%, la de alteración de la glucemia en ayunas fue 30,10% en la población general, siendo el género femenino más afectado con 31,58% y el grupo etario > 50 años de edad con 66,67%. En general, el 9,71% presentó prehipertensión arterial y el 12,62% hipertensión arterial (de acuerdo a las tomas), sin variación significativa con respecto al género, pero de acuerdo al grupo etario el grupo más afectado fue el de 40-49 años de edad ($p=0,001$); estos resultados se mantienen por debajo de los publicados en otros indígenas de Latinoamérica con excepción de los indígenas de la etnia Mapuches de Chile, de zonas rurales y urbanas, que manejan cifras similares de hipertensión arterial a la de esta población

indígena. La prevalencia de obesidad abdominal fue 49,12% en el género femenino mientras que en el masculino fue menor, de 36,96%, según la edad fue mayor en el grupo de 40-49 años donde todos tenían obesidad, seguido de los de 50 y más años con 72,22%. El sobrepeso fue más prevalente en los individuos con 50 años y más con 44,44%, seguido del grupo etario de 30-39 años con 42,31%; la obesidad fue mayor en indígenas con edades de 40-49 años con 77,78% seguido del grupo de 50 y más años con 27,78%. Es de resaltar que hasta la fecha no hay registro de publicaciones con criterios antropométricos de uniformidad para las comunidades indígenas de Latinoamérica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTO

A la comunidad y a la comisión indígena del Hospital “Dr. Tulio López Ramírez”, Barrancas del Orinoco, Municipio Sotillo, Estado Monagas, Venezuela

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. WHO/NMH/NVI/15.1. [En línea]. Accesado en Enero 2017. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/es/>.
2. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. World Health Organization [internet] 2016 [accesado 20 de Abril 2017] WHO/NMH/NVI/16.3. Disponible en: www.who.int/diabetes/global-report.
3. Ministerio de Poder Popular Para la Salud. Anuario de mortalidad [internet] 2013. [accesado 1 de Mayo 2017] Caracas. Venezuela. 2015. disponible en: <http://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2013.pdf>.
4. Lanas F, Avezum A, Bautista L, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007;115:1067-1074.

5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
6. Bermudez O, Tucker K. Trends in dietary patterns of Latin American populations. *Cad Saude Pública* 2003;19:87-99.
7. International Diabetes Federation. Risk Factor. [internet] [accesado 20 de Abril 2017]. Disponible en: <http://www.idf.org/node/26455?language=es>.
8. Ghaddar S, Brown CJ, Pagán JA, Díaz V. Acculturation and healthy lifestyle habits among Hispanics in United States-Mexico border communities. *Rev Panam Salud Publica* 2010;28:190-197.
9. López-Jaramillo P, Pradilla L, Castillo V, Lahera V. Patología socioeconómica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. Fundación Cardiovascular de Colombia. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:168-178
10. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2013. Revista de ALAD 2013 [accesado 31 de Mayo 2017] Disponible en: https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013.
11. Bermúdez B. Pueblos del origen, pueblos del presente. En: Rodríguez, M.E. *Multienciclopedia de Venezuela*. Edit. Planeta. Caracas. Venezuela. 1° ed. Tomo 1. 2007; p:45-75.
12. Brito-Núñez N, Córcega A, Marín M, Bognanno JF, Alcázar RJ, Pérez K. Frecuencia de síndrome metabólico en indígenas de la etnia Warao de Barrancas del Orinoco, Estado Monagas, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:128-140.
13. Vargas I. El largo camino de la caza al conuco. En: Rodríguez, M.E. *Multienciclopedia de Venezuela*. Edit. Planeta. Caracas. Venezuela. 1° ed. Tomo 2. 2007; p:3-45
14. Escalante B. Dirección General de Asuntos Indígenas del Ministerio de Educación y Deportes. MED 2006.
15. Arguedas O. Tipos de diseño en estudios de investigación biomédica. *Acta Méd Costarric* 2010;52:16-18.
16. González González D, Rodríguez Almada H, Berro Rovira G. Consentimiento informado. Análisis crítico de su aplicación en un servicio quirúrgico. *Rev Med Uruguay* 2005;21:291-297.
17. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. [internet] 2016 [accesado 21 de Abril 2017]. Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
18. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, Uriza F, Gomez AM, Ponte CI. Determination of the cut off point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:243-247.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1):S13-S22.
21. Pariente Rodrigo E, Deib-Morgan K, García de Diego O, García-Velasco P, Sgaramella G, García González I. Exactitud y concordancia entre glucómetros: un estudio en condiciones habituales de práctica clínica. *Semergen* 2016;43:20-27.
22. Finol F, Leal N, Parra M, Peñaranda L, Pérez A, Vilchez D, Núñez M, Linares S, Amell A, Toledo A, Velasco M. Prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta Añú de la laguna de Sinamaica del municipio Páez, estado Zulia. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2009;4:64-69.
23. Cardona-Arias JA, Llanes-Agudelo OM. Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en indígenas Embera-Chamí. *Rev CES Med* 2013;27:31-43.
24. Herrera-Huerta EV, García-Montalvo EA, Méndez-Bolaina E, López-López JG, Valenzuela OL. Sobrepeso y obesidad en indígenas Nahuas de Ixtaczoquitlán, Veracruz, México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2012;29:345-349.
25. Oliveira GF, Oliveira TRR, Rodrigues FF, Corrêa LF, Ikejiri AT, Casulari LA. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída nos indígenas da Aldeia Jaguapiru, Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29:315-321.

26. Velasco-Martínez R, Jiménez A, Higuera Domínguez F, Domínguez de la Piedra E, Bacardí Gascón M. Obesidad y resistencia a la insulina en adolescentes de Chiapas. *Nutr Hosp* 2009;24:187-192.
27. Ibáñez L, Sanzana R, Salas C, Navarrete C, Cartes-Velásquez R, Rainqueo A, Jara T, Pérez-Bravo F, Ulloa N, Calvo C, Miquel JF, Celis-Morales C. Prevalencia de síndrome metabólico en individuos de etnia Mapuche residentes en zonas rurales y urbanas de Chile. *Rev Med Chile* 2014;142:953-960.
28. Navarrete C, Cartes Velásquez RA. Prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en comunidades Pehuenches, Alto Biobío. *Rev Chil Nutr* 2012;39:7-10
29. Aguiar-García P, Miramante-Carrillo JM, Rosales AM, Espinoza-Gómez F, Ramírez Rangel M. Prevalencia de factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus tipo 2 en Huicholes, expuestos a un estilo de vida urbana. *Revista Fuente* 2011;2:77-84.
30. Maican M, Granado A, Cedeño J, Mociños C, Espinoza J, Mujica D, Cova Z, Salazar B, Cifuentes M, Salazar N, Padrino D, García N, Abdul-Khalek R, Marín M, Espinoza A, Cedeño J, Salazar J, Rojas J, Bermúdez V. Prevalencia de glucemia alterada en ayuno en individuos adultos de Ciudad Bolívar-Venezuela. *Diabetes Internacional* 2016;3:1-12.

DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA: COMPARACIÓN CON DATOS DE 1982 Y ASOCIACIÓN CON CRECIMIENTO, ESTADO NUTRICIONAL Y ESTRATO SOCIOECONÓMICO (ESTUDIO CREDEFAR)

Marisol Teresa Meza-Aldana¹, Yajaira Briceño¹, Roald Gómez-Pérez¹, Yajaira Zerpa¹, Nolis Camacho², José Luis Martínez², Mariela Paoli¹.

¹Unidad de Endocrinología. ²Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA)-Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 179-193

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el desarrollo puberal en niñas y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida, Venezuela, comparar con datos de 1982, y establecer su asociación con crecimiento, estado nutricional y estrato socioeconómico.

Métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal. Se incluyó una muestra representativa de 476 niñas y adolescentes de 8 a 18 años, edad promedio de 13,48±2,44 años, provenientes de instituciones educativas públicas y privadas. Se evaluó crecimiento, estado nutricional, estadio del desarrollo puberal, tempo de la maduración sexual y estrato socioeconómico.

Resultados: La edad de los diferentes estadios puberales y la edad de la menarquia fue significativamente más temprana respecto a datos de 1982 ($p < 0,002$). La edad promedio de la menarquia fue de 11,97±1,29 años, mientras que la de 1982 fue de 12,55±1,29 años; la menarquia se ha adelantado 0,20 años por cada década en nuestra ciudad. El 16,2% tuvo una maduración temprana, el 66,2% promedio y el 6,3% tardía. Participantes con bajopeso tuvieron una menarquia más tardía que aquellas con sobrepeso-obesidad y normopeso ($p=0,02$), y aquellas con talla baja presentaron significativamente mayor proporción de maduración tardía en comparación con talla normal y talla alta ($p=0,02$). No hubo diferencias en relación a la institución educativa y la condición socioeconómica.

Conclusión: El desarrollo puberal está determinado por mecanismos genéticos complejos, que pueden ser influenciados por la etnicidad, estado nutricional y diversos factores ambientales. Existe clara tendencia secular hacia la edad más temprana de telarquia, pubarquia y menarquia. Los estados de bajopeso y talla baja se asociaron con maduración sexual tardía.

Palabras Clave: Desarrollo puberal; telarquia; pubarquia; estado nutricional; tempo de maduración puberal; crecimiento; condición socioeconómica.

Artículo recibido en: Abril 2018. Aceptado para publicación en: Julio 2018
Dirigir correspondencia a: Marisol Meza. Email: sun131_25@yahoo.es

PUBERTAL DEVELOPMENT IN GIRLS AND ADOLESCENTS OF THE CITY OF MERIDA, VENEZUELA: COMPARISON WITH 1982 DATA AND ASSOCIATION WITH GROWTH, NUTRITIONAL STATUS AND SOCIOECONOMIC STRATUM

ABSTRACT

Objective: To evaluate the pubertal development in girls and adolescents of the Libertador Municipality of Mérida, Venezuela, to compare with 1982 data, and to establish its association with growth, nutritional status and socioeconomic stratum.

Methods: Observational, analytical and cross-sectional study. Representative sample of 476 girls and adolescents aged 8-18 years, mean age 13.48 ± 2.44 years, from public and private educational institutions were included. Growth, nutritional status, stage of pubertal development, sexual maturation time and socioeconomic stratum were evaluated.

Results: The age of the different pubertal stages and age at menarche were significantly earlier compared to 1982 data ($p < 0.002$). The mean age of menarche was 11.97 ± 1.29 years, while that of 1982 was 12.55 ± 1.29 years; menarche has been brought forward 0.20 years per decade in our city. Early maturation was observed in 16.2% of participants, average in 66.2% and delayed maturation in 6.3%. Low weight participants had a later menarche than normal weight and overweight-obese ($p=0.02$), and those with short stature had significantly higher proportion of delayed sexual maturation compared to normal height and tall stature ($p=0.02$). There were no differences in relation to the educational institution and socioeconomic stratum.

Conclusion: The pubertal development is determined by complex genetic mechanisms, which may be influenced by ethnicity, nutritional status, and environmental factors. There is a clear secular trend toward earlier age at thelarche, pubarche and menarche. The states of low weight and short stature were associated with late puberty.

Keywords: Pubertal development; thelarche; pubarche; nutritional status; puberal maturation tempo; growth; socio-economic stratum.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento aumenta hasta obtener la talla final con la fusión de las epífisis óseas y se logra la capacidad de fertilidad y reproducción¹⁻³. Dentro de los factores que afectan la edad del inicio puberal se encuentran la herencia, las condiciones intrauterinas, el estado nutricional, algunos factores ambientales (clima, disruptores químicos endocrinos) y las condiciones socioeconómicas, entre otros⁴⁻¹⁰. Las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad antes que los niños, existiendo una variación interindividual entre el

comienzo y el ritmo de la pubertad, incluso entre niños del mismo sexo¹¹.

La tendencia secular descrita para los países europeos demuestra un adelanto progresivo de la menarquia desde mediados del siglo XIX hasta la década 1960-69 en el siglo XX. Posteriormente, la edad de la menarquia en los países del hemisferio norte se ha mantenido estable desde 1970-79¹². Algunos estudios relacionan estos cambios con el índice de masa corporal (IMC)¹³⁻¹⁵; en estudio realizado en Berlín con 1840 adolescentes de 10 a 15 años, se observó que las adolescentes con obesidad y sobrepeso presentaban la menarquia a los 12,5 años, las de peso normal a los 12,9 años, y las adolescentes con peso por debajo de lo normal

a los 13,7 años¹⁶.

En 1888 se describió que la edad más frecuente de la menarquia en Santiago de Chile era a los 16 años¹⁷, luego en 1974, se reportó edad de menarquia de 12,6 años en un grupo de 354 niñas del área norte de Santiago de Chile¹⁸, y en el año 2004, Codner y col¹⁹, en 758 escolares de Santiago, demostraron una edad de menarquia de 12,68 años; además afirmaron que la evaluación de la composición corporal es necesaria para conocer con mayor exactitud el efecto de la adiposidad sobre el adelanto de la pubertad, y que existía una tendencia a un desarrollo mamario más tardío en el nivel socio-económico alto. Bustos y col²⁰, en el año 2009, comprobaron que la telarquia en la región de La Araucanía (Chile) se presenta a los 10 años y 4 meses, se adelanta con el exceso de peso, se atrasa con el déficit de talla y que este evento puberal no está influenciado por la ruralidad, ni otros factores socioeconómicos. También en Chile, Hernández y col²¹ observaron que el aumento del peso es un factor determinante en la presencia de menarquia temprana en algunas niñas, y que el nivel socioeconómico no sería un factor importante por sí mismo, sino las diferencias de peso que se observan entre los distintos colegios.

Según la Fundación Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (Fundacredesa)²², para el año 1991, en las niñas venezolanas la pubertad se iniciaba entre los 7,7 y los 12,3 años de edad, con período puberal promedio de 5 años. La aparición de vello pubiano ocurría entre los 8,5 y 12,6 años y la menarquia a los 12,3 años, con una variación entre los 9,2 años y los 15,5 años. Pereira y col²³, en el año 1982, dentro del estudio transversal de crecimiento y desarrollo de escolares merideños (Venezuela), reportaron en promedio, desarrollo mamario estadio II a los 12,19 años, vello púbico estadio II a los 12,14 años y aparición de menarquia a los 12,55 años.

Considerando lo anterior, y tomando en cuenta que la edad del inicio puberal y de la menarquia pueden ser expresión de la salud de una población⁴, el objetivo de este trabajo fue evaluar el desarrollo puberal en niñas y adolescentes del Municipio

Libertador de Mérida, Venezuela, comparar con la data de 1982, y establecer su asociación con el crecimiento, el estado nutricional y el estrato socioeconómico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, de corte transversal. La data de este trabajo proviene del proyecto “Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólicos en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)”, que se llevó a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) desde Marzo 2010 hasta Junio 2011. Se realizó con la participación de los servicios de Endocrinología, de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, el Postgrado de Nutrición Clínica y el Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción.

Sujetos

La población se obtuvo a través del registro de las niñas y adolescentes cursantes desde 4o. Grado de Educación Básica hasta 5to. Año del Ciclo Diversificado (8 a 18 años de edad) de 8 instituciones educativas públicas y 5 privadas del Municipio Libertador, de la ciudad de Mérida. Se realizó un tipo de muestreo por estratificación, proporcional, aleatorizado y polietápico, que garantizaba la participación adecuada por institución pública o privada y por ubicación geográfica. La población total correspondió aproximadamente a 2000 personas del sexo femenino por año de edad (8 a 18 años). La muestra definitiva fue de 476 niñas y adolescentes, y fue superior a la estimada que era de 50 sujetos por edad cronológica, esto es 446 individuos; este tamaño de muestra fue calculado utilizando una edad de presentación de menarquia de $12,20 \pm 1,28$ años, obtenida del estudio realizado en Venezuela por Vera y col²⁴ con un error alfa de 0,05 y error beta de 0,2. Se incluyeron aquellas niñas y adolescentes cuyos padres aceptaron su participación en el estudio

y firmaron el correspondiente consentimiento informado. Se excluyeron niñas y adolescentes con patologías endocrinas de base (diabetes mellitus, hipotiroidismo, Síndrome de Cushing, déficit de hormona de crecimiento, hiperplasia suprarrenal congénita, entre otras), aquellas con síndromes genéticos, con enfermedades crónicas (enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares, oncológicas), niñas y adolescentes recibiendo algún tratamiento que pudiera modificar las variables en estudio, tales como hormona de crecimiento, insulina, glucocorticoides, entre otros y adolescentes embarazadas.

Procedimiento

Se envió un folleto informativo a todos los padres y representantes de los niños y adolescentes seleccionados, a través de la Dirección de las Unidades Educativas participantes, donde se explicaban las características y objetivos del estudio, así como, el consentimiento informado, en donde se autorizaba la aplicación de la encuesta, la toma de medidas antropométricas y el examen físico. Las participantes fueron citadas un día específico de la semana al Laboratorio de Hormonas del IAHULA, en compañía de su representante. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos diseñado para esta investigación. Se estableció el nivel socio-económico a través de la aplicación de la escala de Graffar, modificada por Méndez Castellano, validada en Venezuela^{24,25}. Seguidamente, con la participante en ropa interior y descalza, se tomaron las medidas antropométricas y se realizó el examen físico siguiendo las normas y técnicas descritas por la National Health and Nutrition Examination Survey 2000²⁶; se hizo hincapié en los caracteres sexuales secundarios. Se registró el peso (en Kg) en una báscula estándar calibrada, con la participante de pie y los brazos hacia los lados. La talla (en centímetros) se calculó por el promedio de tres tomas en el estadiómetro de Harpenden, con la niña o adolescente en posición firme y la cabeza colocada en el plano de Frankfurt. Se hizo el cálculo del IMC usando la fórmula de $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$. Se cumplieron las

normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki. Detalles más específicos sobre el muestreo, así como el procedimiento del estudio CREDEFAR se presentaron en publicaciones anteriores^{27,28}.

Categorización de las variables

1.- Para establecer el estadio de desarrollo puberal se realizó evaluación física de glándula mamaria (GM) y vello púbico (VP), según los estándares de referencia internacional de Tanner, estadios I, II, III, IV y V^{10,22,29}.

2.- Para determinar el tempo de la maduración sexual se consideró: Maduración temprana: si el estadio puberal de telarquia se ubicaba en una edad cronológica por encima del percentil (pc) 90, según las referencias de Fundacredesa²²; Maduración Promedio: si se ubicaba en una edad cronológica entre pc 10 y 90; Maduración tardía: si el estadio puberal de telarquia se ubicaba en una edad cronológica por debajo del pc 10.

3.- Para el estado nutricional se consideró: Obesidad: si el IMC era $>$ pc 97 según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por Fundacredesa²²; Sobrepeso: si el IMC estaba $>$ pc 90 y \leq pc 97; Normopeso: si el IMC se encontraba entre pc 10 y 90; Bajopeso: si el IMC se encontraba $<$ pc 10.

4.- Para el estudio de la talla se consideró: Talla Alta: si la talla estaba $>$ pc 97 según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por Fundacredesa²²; Talla Normal-Alta: si se ubicaba $>$ pc 90 y \leq pc 97; Talla Normal: si se encontraba entre pc 10 y 90; Talla Normal-Baja: si estaba \geq pc 3 y $<$ pc 10; Talla Baja: si la talla era $<$ pc 3.

5.- Para determinar el estrato socioeconómico: Se utilizó la escala de Graffar modificada, la cual considera 4 variables: profesión del jefe de la familia, nivel de instrucción de la madre, fuente del ingreso familiar y tipo de vivienda. Emplea una escala tipo Likert del 1 al 5 (1 para muy bueno y 5 para muy malo). El puntaje obtenido en cada variable se suma y se obtiene un total, que puede ir desde 4 (clase alta) hasta 20 (pobreza crítica): Estrato I: clase alta (4 a 6 puntos), Estrato II: clase media-alta (7 a 9 puntos), Estrato III: clase media

(10 a 12 puntos), Estrato IV: clase media-baja o pobreza relativa (13 a 16 puntos) y Estrato V: clase baja o pobreza crítica (17 a 20 puntos)²⁵.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados a través del programa estadístico SPSS 19 y presentados en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio y desviación estándar y las categóricas en número absoluto y porcentaje. La asociación entre las variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado. La diferencia estadística entre las medias de las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas o el análisis de varianza (Anova) con post-hoc de Bonferroni, según el caso. Para la comparación de nuestros datos de edad de los diferentes estadios puberales y de menarquia con la media del trabajo publicado en 1982 en Mérida²³, se utilizó la prueba t de student para una muestra. Se consideró significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características generales de las participantes. Se evaluaron 476 alumnas, con edad promedio de $13,48 \pm 2,44$ años, con rango de edad entre 8,41 y 18,90 años. Ciento cuarenta y cinco (30,5%) de las participantes estaban incluidas en el grupo de edad de 9 a 11 años, 182 (38,2%) en el grupo de 12 a 14 años y 149 (31,3%) en el grupo de 15 a 18 años. En cuanto al tipo de institución educativa de procedencia, 260 (54,6%) eran de establecimientos públicos y 216 (45,4%) de colegios privados. Según el estado nutricional, 47 (9,9%) presentaron bajopeso, 348 (73,1%) normopeso, 42 (8,8%) sobrepeso y 39 (8,2 %) obesidad. Al evaluar crecimiento se observó talla baja en un participante (0,2%), 18 participantes (3,8%) mostraron talla normal-baja, 413 (86,7%) talla normal, 28 (5,9%) talla normal-alta y 16 (3,4%) talla alta. La estimación socioeconómica demostró 4 participantes (0,84%) en estrato alto (I), 168 (35,44%) en estrato medio-alto (II), 186 (39,25%) en estrato medio (III), 113 (23,84%) en estrato medio-bajo (IV) y 3 (0,65%)

en estrato bajo (V).

Tabla I. Características generales de las participantes

Características	n= 476
Edad (años) X \pm DE y Rango.	13,48 \pm 2,44 8,41 – 18,90
Grupos de edad :	
9-11 años	145 (30,5)
12-14 años	182 (38,2)
15-18 años	149 (31,3)
Tipo de Institución:	
Pública:	260 (54,6)
Privada:	216 (45,4)
Estado Nutricional:	
Bajopeso:	47 (9,9)
Normopeso:	348 (73,1)
Sobrepeso:	42 (8,8)
Obesidad:	39 (8,2)
Crecimiento:	
Talla Baja:	1 (0,2)
Talla Normal-Baja:	18 (3,8)
Talla Normal:	413 (86,7)
Talla Normal-Alta:	28 (5,9)
Talla Alta:	16 (3,4)
Condición Socio-Económica:	
Estrato I (Alto):	4 (0,84)
Estrato II (Medio Alto):	168 (35,44)
Estrato III (Medio):	186 (39,25)
Estrato IV Medio Bajo):	113 (23,84)
Estrato V (Bajo):	3 (0,63)

Datos en n (%)

Tabla II. Edad de las participantes según etapa del desarrollo puberal. Comparación con datos de Mérida 1982

Estadio Tanner	n	Credefar X Edad \pm DE [†]	Edad Mínima (años)	Edad Máxima (años)	Mérida 1982 X Edad \pm DE
Glándula mamaria					
II	73	10,79 \pm 0,99	9,00	13,50	12,14 \pm 0,96*
III	57	12,79 \pm 1,65	10,16	17,16	13,03 \pm 1,17
IV	89	14,05 \pm 1,53	10,58	18,25	14,84 \pm 1,73*
V	203	15,28 \pm 1,59	11,90	18,90	16,05 \pm 1,71*
Vello púbico					
II	58	11,16 \pm 1,10	9,20	14,70	12,14 \pm 0,96*
III	47	12,72 \pm 1,67	10,16	17,16	13,12 \pm 1,20
IV	79	14,12 \pm 1,61	10,58	18,25	14,72 \pm 1,55*
V	214	15,19 \pm 1,58	11,91	18,90	15,90 \pm 1,76*
Edad menarquía	300	11,97 \pm 1,29	8,80	16,00	12,55 \pm 1,29*

Anova: [†] p = 0,0001 entre edad de estadios de Tanner de telarquia y pubarquia.

T de Student: * p < 0,002 Mérida 1982 vs Credefar

En la figura 1 se representan las participantes según el tiempo de maduración puberal. Se evidencia maduración puberal temprana en 77

participantes (16,2%), promedio en 315 (66,2%) y tardía en 30 participantes (6,3%).

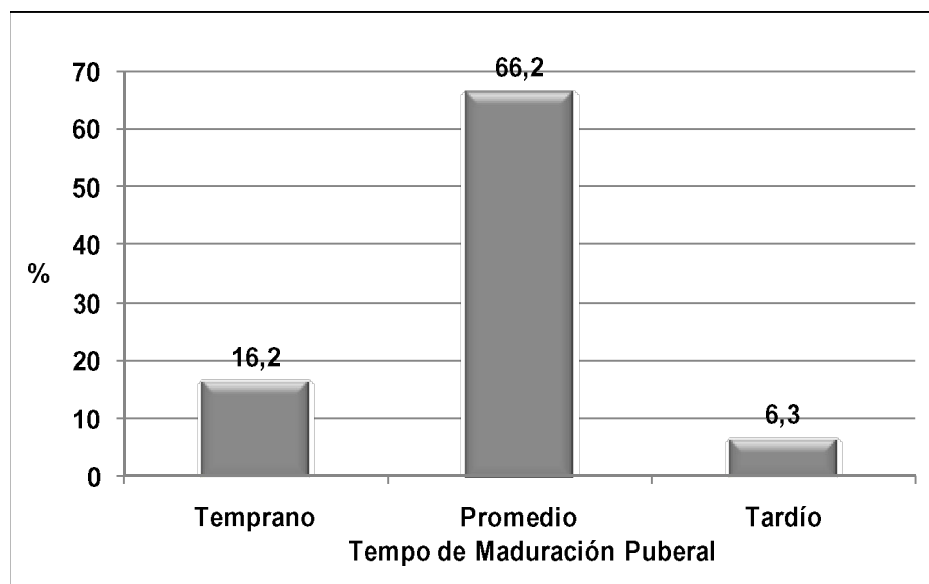


Figura 1. Distribución de las participantes según tiempo de maduración puberal (porcentajes).

En la tabla III se muestra la edad promedio y desviación estándar de las participantes según tiempo de maduración puberal. Como era de esperar, se observa que las edades de desarrollo de GM y VP en las maduradoras tempranas, fueron significativamente menores ($p < 0,0001$) en comparación con las maduradoras promedio y tardías, siendo en GM estadio II, maduración temprana a edad de $9,10 \pm 0,10$ años, maduración promedio de $10,68 \pm 0,99$ años y tardía de $12,58 \pm 0,44$ años; en GM estadio V, la maduración puberal temprana se observó a edad promedio de $13,09 \pm 0,57$ años, con maduración puberal

promedio a los $15,85 \pm 1,25$ años y no se evidenció en este rango maduración puberal tardía. Se aprecia en VP estadio II maduración puberal temprana a una edad media de $10,43 \pm 1,08$ años, promedio a los $10,94 \pm 0,90$ años y tardía a los $12,84 \pm 0,85$ años; en VP estadio V, la maduración puberal temprana fue a una edad media de $13,06 \pm 0,55$ años, maduración promedio a los $15,58 \pm 1,39$ años y tardía a los $15,87 \pm 1,25$ años. La edad de la menarquia fue significativamente más adelantada ($p < 0,05$) en las maduradoras tempranas ($11,47 \pm 0,81$ años), con respecto a las maduradoras promedio ($12,08 \pm 1,34$ años) y tardías ($12,24 \pm 1,48$ años).

Tabla III. Edad de desarrollo puberal de las participantes según tiempo de maduración puberal

Estadio Tanner	Temprana		Promedio		Tardía	
	n	X Edad \pm DE	n	X Edad \pm DE	n	X Edad \pm DE
Glándula mamaria						
II	3	$9,10 \pm 0,10$	63	$10,68 \pm 0,99^{**}$	7	$12,58 \pm 0,44^{**\dagger}$
III	8	$10,67 \pm 0,48$	32	$12,34 \pm 1,12^{**}$	17	$14,63 \pm 0,89^{**\dagger}$
IV	24	$12,49 \pm 0,86$	59	$14,42 \pm 1,20^{**}$	6	$16,64 \pm 0,46^{**\dagger}$
V	42	$13,09 \pm 0,57$	161	$15,85 \pm 1,25^{**}$	-	--
Vello púbico						
II	3	$10,43 \pm 1,08$	40	$10,94 \pm 0,90$	8	$12,84 \pm 0,85^{**\dagger}$
III	7	$10,73 \pm 0,51$	27	$12,29 \pm 1,11^{**}$	13	$14,69 \pm 0,99^{**\dagger}$
IV	30	$12,77 \pm 0,81$	49	$14,96 \pm 1,41^{**}$	-	--
V	34	$13,06 \pm 0,55$	171	$15,58 \pm 1,39^{**}$	9	$15,87 \pm 1,25^{**}$
Edad Menarquia	58	$11,47 \pm 0,81$	224	$12,08 \pm 1,34^{**}$	18	$12,24 \pm 1,48^*$

Anova: * $p < 0,05$ ** $p < 0,0001$ vs Temprana † $p < 0,0001$ vs Promedio

En la tabla IV se compararon las edades de los diferentes estadios de Tanner, en cuanto a desarrollo de GM, de VP y edad de la menarquia, según el estado nutricional. Como manifestación de malnutrición por exceso, se unieron el sobrepeso y la obesidad, por lo que el estado nutricional se divide en bajopeso, normopeso y sobrepeso-obesidad; se observa que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad de presentación de estos eventos puberales, excepto

en el estadio II de VP, que fue significativamente más temprano en el grupo de sobrepeso-obesidad con edad promedio de $10,52 \pm 0,63$ años en comparación con el grupo con bajopeso, que fue de $11,88 \pm 1,44$ ($p = 0,02$). En cuanto a la edad de la menarquia, se aprecia que ésta, en el grupo con sobrepeso-obesidad ($11,85 \pm 1,32$ años) y en el grupo con normopeso ($11,95 \pm 1,26$) fue significativamente más temprana que en aquellas participantes con bajopeso ($12,78 \pm 1,22$; $p = 0,02$).

En la figura 2, se representa la distribución de las participantes según estado nutricional y tiempo de maduración puberal. Se aprecia una tendencia a una mayor frecuencia de maduración temprana en sobrepeso-obesidad (24,7%), con respecto

a bajopeso (13,9%) y normopeso (17,2%), sin embargo no fue estadísticamente significativa; así mismo se aprecia mayor proporción de desarrollo tardío en bajopeso (8,3%).

Tabla IV. Edad de las participantes según etapa del desarrollo puberal y estado nutricional

Estadio Tanner	Bajopeso		Normopeso		Sob-Obesidad	
	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE
Glándula mamaria						
II	12	11,24±1,01	51	10,76±1,00	10	10,47±0,85
III	41	13,00±1,36	10	12,02±1,73	10	12,01±1,73
IV	10	14,17±1,41	67	14,00±1,49	12	14,19±1,07
V	8	16,16±1,30	150	15,21±1,58	45	15,34±1,67
Vello púbico						
II	8	11,88±1,44	42	11,14±1,04	8	10,52±0,63*
III	6	12,05±1,74	35	12,87±1,61	6	12,55±2,05
IV	7	14,20±1,42	59	14,12±1,60	13	14,09±1,90
V	10	15,63±1,52	159	15,13±1,56	45	15,33±1,70
Edad Menarquia	14	12,78±1,22	226	11,95±1,26*	60	11,85±1,32*

Anova: * p=0,02 vs bajopeso

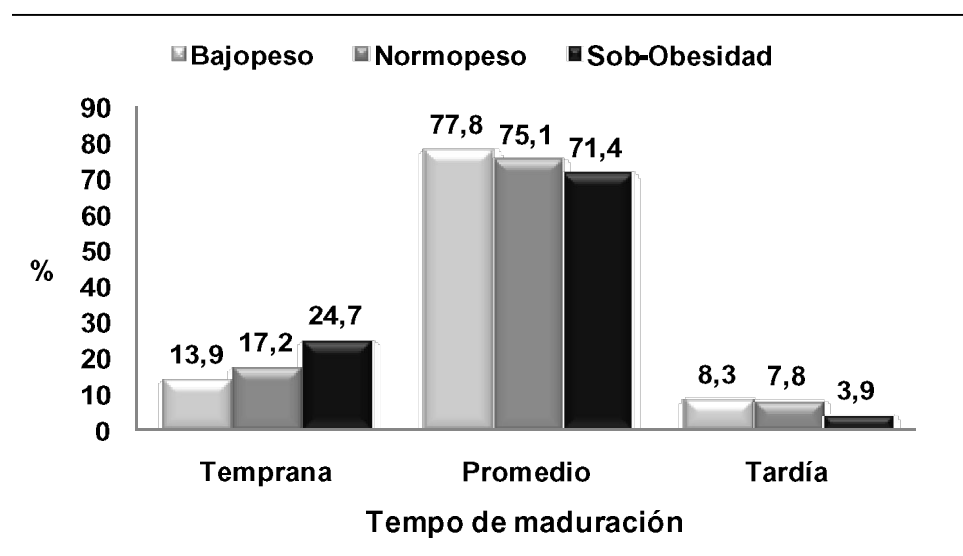


Figura 2. Estado nutricional de las participantes según tiempo de maduración puberal

En la tabla V se muestra la edad media de las participantes relacionada a estadio puberal y clasificación según la talla. En vista de que la cantidad de niñas y adolescentes en talla baja (<pc 3) y talla alta (>pc 97) fue escasa, se unieron éstas a talla normal-baja y talla normal-alta, respectivamente, quedando como talla baja todas aquellas participantes que presentaban la talla por debajo del pc 10, como talla alta, todas aquellas por encima del pc 90, y talla normal, aquellas participantes cuya talla estaba ubicada entre pc 10 y 90. Se aprecia que a medida que aumenta la talla, la edad de desarrollo de GM y de VP tiende a ser más temprana. Se observa que la edad promedio en las participantes con GM estadio II y talla alta, (9,87±0,48 años), fue significativamente menor, que en aquellas con talla baja (12,18±0,38 años; p=0,0001) y fue menor que el grupo con talla normal (10,75 ± 0,95 años) aunque no significativo; además, la edad de los estadios III y IV de GM fue significativamente menor en la talla alta en comparación con la talla normal (p=0,003). El desarrollo de VP, de igual manera, se inició en forma más temprana en las niñas y adolescentes

con talla alta, con edad promedio de 10,51 ± 0,79 años, siendo la misma significativamente menor que en talla baja 12,62 ± 0,40 años (p< 0,006); la edad de inicio de desarrollo de VP en el grupo con talla normal (11,10±1,07 años), también fue más baja que la del grupo con talla baja (p< 0,006); igual comportamiento se apreció en los diferentes estadios de VP. Sin embargo, al final del desarrollo, la edad de la menarquia fue similar entre los diferentes grupos de talla. En la figura 3 se representa la distribución de las participantes según tiempo de maduración puberal y talla. Se evidencia que las participantes con talla baja, presentaron en forma significativa mayor proporción de maduración puberal tardía (25%), en comparación con talla normal (7,2%) y talla alta (0%) (p=0,02).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad promedio de presentación de los diferentes estadios de Tanner de GM, de VP, de la menarquia, ni en la proporción de participantes según el tiempo de maduración puberal, al comparar los diferentes estratos socio-económicos y el tipo de institución educativa (datos no mostrados).

Tabla V. Edad de los participantes según etapa del desarrollo puberal y clasificación de acuerdo a la talla

Estadio Tanner	Talla baja		Talla Normal		Talla Alta	
	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE	n	X Edad ± DE
Glándula mamaria						
II	5	12,18±0,38	64	10,75±0,95**	4	9,87±0,48***
III	3	14,64±1,28	45	12,98±1,57	9	11,22±0,98**
IV	1	18,25±0,00	83	14,05±1,47	5	13,16±1,40†
V	7	15,28±1,54	171	15,22±1,58	25	15,65±1,76
Vello púbico						
II	4	12,62±0,40	49	11,10±1,07**	5	10,51±0,79**
III	1	15,50±0,00	39	12,96±1,56	7	11,01±1,00†
IV	2	16,75±2,12	71	14,07±1,58*	6	13,84±1,41*
V	7	15,28±1,54	183	15,13±1,56	24	15,63±1,80
Edad Menarquia	9	11,98±1,50	261	11,95±1,26	30	12,11±1,46

Anova: * p<0,03 ** P< 0,006 *** p=0,0001 vs Talla Baja † p<0,003 vs Talla Normal

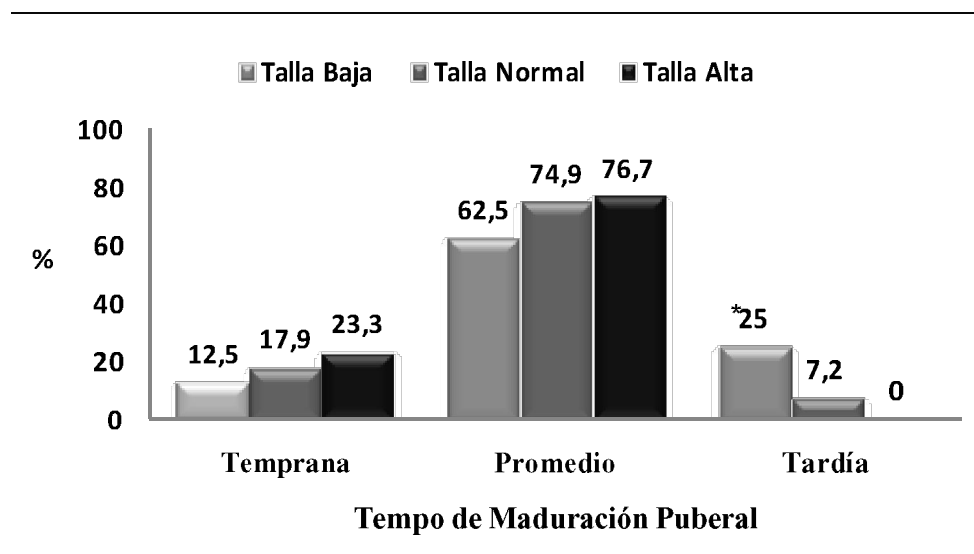


Figura 3. Clasificación de la talla de las participantes según el tempo de maduración. Chi cuadrado: * $p=0,02$ vs talla normal y talla alta

DISCUSIÓN

El desarrollo puberal está determinado por mecanismos genéticos complejos, que puede ser influenciado por la etnicidad, estado nutricional, y diversos factores ambientales. De acuerdo con esto, la edad media de la menarquia y etapas puberales pueden mostrar variaciones regionales, diferencias de un país a otro y cambios en el transcurrir del tiempo^{30,31}. El momento de la pubertad puede servir como un indicador sensible de factores ambientales. En tal sentido, en este trabajo se consideró actualizar datos y estadísticas para la ciudad de Mérida sobre la pubertad femenina.

Se obtuvo que la mayoría presentaba una maduración puberal promedio (66,2%), un 16,2% temprana y un 6,3% maduración tardía, sin embargo, la edad promedio de presentación de GM estadio II fue de $10,79 \pm 0,99$ años, la cual fue significativamente menor a la edad obtenida en estudio realizado en esta ciudad en el año 1982²³, donde fue de $12,19 \pm 1,29$ años, lo cual concuerda con una clara tendencia secular hacia la edad más temprana de inicio de desarrollo mamario, que en los últimos 40 años ha sido descrito por

varios estudios grandes estadounidenses. The Third National Health and Nutrition Examination Study (NHANES III)³², llevado a cabo entre 1988 y 1994, encontró edad media de GM estadio II de 10,4 años, significativamente más temprano de lo reportado anteriormente. Del mismo modo, en el año 1997, the Pediatric Research in Office Settings (PROS), informó de GM estadio II a edad media de 10 años³³. Estudios recientes sugieren una continuación de esta tendencia con una mayor prevalencia de niñas de 7-8 años de edad con GM estadio II; en Dinamarca, la edad media de GM estadio II disminuyó 1 año en un período de 15 años³⁴. En cuanto a VP estadio II, se observó en nuestro estudio a edad promedio de $11,16 \pm 1,10$ años, significativamente menor respecto a 1982²³ ($12,14 \pm 0,96$ años), coincidiendo con el estudio realizado en el año 2012 por Safari y col³⁵ en Irán, donde la edad promedio de VP estadio II fue de 11,1 años. En el 2008, Euling y col³² señalan que en Estados Unidos se presentó VP estadio II a edad de $10,51 \pm 1,67$ para el año 1997, edad más temprana que la nuestra. En nuestro trabajo se incluyeron niñas desde 4° grado de educación primaria, lo cual limita parcialmente la definición de inicio de la pubertad ya que no participaron niñas de edad igual o menor a 7 años de edad, que pudieran haber

iniciado su pubertad. De igual manera, la edad del estadio V no necesariamente se refiere a la edad en que llegó la adolescente a este estadio, ya que las participantes mayores probablemente habían alcanzado este estadio de desarrollo puberal años antes. Estas son limitaciones propias de un estudio de corte transversal como el nuestro.

La edad de la menarquia es un indicador clave en el desarrollo femenino, y se sabe que refleja la salud de una población⁴. Una menarquia temprana está descrita como un factor de riesgo para el cáncer y mortalidad por enfermedades cardiovasculares³⁶, y estudios recientes también la relacionan a obesidad, diabetes tipo 2^{37,38} y a un aumento futuro en la prevalencia de parto pretérmino³⁹. La edad de la menarquia de nuestro estudio ($11,97 \pm 1,29$ años) fue significativamente menor a la obtenida en Mérida en el año 1982 ($12,55 \pm 1,29$ años)²³; esta tendencia secular a presentar menarquia a edad más temprana, se ha observado durante décadas en poblaciones de toda Europa y América del Norte^{1,40}. Grandes estudios se han realizado entre niñas blancas y negras no hispanas en los EE.UU, Canadá y Gran Bretaña; con base en datos de US National Health Interview Survey de 1966 and National Health and Nutrition Examination Surveys de 1988-1994 y 1999-2002, la edad media de la menarquia se redujo de 12,80 a 12,57-12,52 en niñas de raza blanca no hispanas y de 12,90-12,09 a 12,06 años en niñas de raza negra no hispanas. La edad media de la menarquia en las hispanas disminuyó de 12,20 a 12,09 años desde 1.988-1.994 a 1999-2002^{32,41}. Según Harris y col⁴², un análisis de datos de una población canadiense indicó que la edad media de la menarquia disminuyó de 13,2 años para los nacidos antes de 1933 a 12,6 años para los nacidos en 1.986-1990. Un estudio británico realizado por Morris y col⁴³, reporta que la edad media de la menarquia en las mujeres blancas no hispanas nacidas en el lapso 1908-1919 disminuyó de 13,5 años a 12,6 años en mujeres nacidas en el periodo de 1945-1949. Esta tendencia también se observa en la edad de la menarquia de las mujeres japonesas que nacieron entre 1930 y 1985⁴⁴, en niñas holandesas y en niñas con ascendencia turca y marroquí en los

Países Bajos⁴⁵.

Vera y col²⁴ en Venezuela, publican en el año 2009, que la edad de aparición de la menarquia en las niñas y adolescentes evaluadas en el Eje Centro Norte Costero (12,17 años) mostró un adelanto de 0,48 años (5 meses y 22,8 días) al ser comparadas con sus homólogas (12,65 años) del Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (ENCDH)⁴¹, realizado en 1991-1993 mostrando una disminución secular de 0,22 años (2 meses y 18,6 días) por década. En nuestro estudio se pudo calcular que la edad de la menarquia disminuyó de 12,55 años a 11,97 años en un periodo de 28 años (0,58 años), esto es un adelanto en la edad de la menarquia de 0,20 años por cada década en nuestra ciudad, similar a lo encontrado por Vera y col²⁴ en el Eje Centro Norte Costero. Según Fisher y col⁴⁶ existen varias líneas de evidencia que sugieren un papel central de la exposición ambiental en la modulación de la sincronización de la pubertad humana. Desde el útero hay factores nutricionales y ambientales, además de disruptores endocrinos, que afectan el momento de la pubertad en las niñas, y varias sociedades internacionales han presentado declaraciones de posición sobre la importancia de futuras investigaciones en el campo de la epigenética para identificar los mecanismos para el control poligénico de la pubertad. Yermachenko y col⁴⁷ mencionan que hoy en día, los factores socioeconómicos tienen una importancia menos significativa en la edad de menarquia, en comparación a siglos anteriores, cuando el déficit nutricional constante estaba presente en todo el mundo, sin embargo, estos factores siguen siendo importantes para los países de bajos ingresos, y para países en desarrollo, una disminución de la edad de la menarquia generalmente refleja la mejora del estado nutricional de los adolescentes. En contraste, en los países desarrollados, la edad temprana de la menarquia se asocia con alta prevalencia de obesidad entre la población de bajos ingresos. Nuestros datos en Mérida, Venezuela, obtenidos en los años 2010-2011, servirán de apoyo para futuros estudios donde se evalúen estos aspectos tras la crisis humanitaria actual que vive nuestro país⁴⁸.

Con respecto al estrato socio-económico, en el Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (ENCDH) conocido como “Proyecto Venezuela”⁴¹, la edad de la menarquia se presentó a los 12,4 años en los estratos altos, 12,6 años en el estrato medio-bajo y 12,8 años en el estrato bajo; refieren además, que en estratos altos en el lapso 1935-1981, la edad de la menarquia disminuyó 6 meses/década, y en la población rural y estrato bajo, disminuyó solo 2 meses/década. En nuestro estudio, al evaluar la edad de los diferentes estadios de Tanner y de la menarquia por estrato socioeconómico de las participantes, no se encontraron diferencias significativas, probablemente debido a que la población del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, en plena ciudad, no mostró suficiente proporción de niñas y adolescentes de estratos extremos para poder realizar una comparación adecuada, la mayoría pertenecía a los estratos medios.

Los datos obtenidos en cuanto a los diferentes estadios de Tanner y el índice de masa corporal (bajopeso, normopeso y sobrepeso-obesidad) indican claramente que el estadio II de VP, fue significativamente más temprano en sobrepeso-obesidad, en comparación con bajopeso y que la edad de la menarquia en sobrepeso-obesidad y normopeso, fue significativamente más temprana que en aquellas participantes con bajopeso. Además se evidenció una tendencia a una mayor frecuencia de maduración temprana en sobrepeso-obesidad y mayor proporción de desarrollo tardío en bajopeso. Al respecto, Bratke y col⁴⁹, en niñas de Noruega observaron que la menarquia temprana estaba relacionada con alto IMC y la menarquia tardía con bajo IMC; He y col⁵⁰ describieron que la pubertad temprana se relacionó con obesidad, independientemente de la composición corporal. Nuestros datos coinciden con estas aseveraciones, y también con los resultados de Coelho-e-Silva y col⁵¹, de Valdés y col⁵² y del metanálisis de Li y col³⁸; éste último incluyó 11 estudios de cohorte y 4.841 sujetos, donde concluyen que la madurez temprana se asocia positiva y significativamente con el estado de sobrepeso y obesidad. Se desconoce el mecanismo íntimo por el cual el

aumento del IMC puede influir en la activación temprana de la pubertad, sin embargo se sugiere que la alteración en la síntesis y la secreción de péptidos que regulan el metabolismo por parte de un tejido adiposo disfuncional (leptina, ghrelina, adiponectina), podrían explicar esta circunstancia. Así mismo se señala que el descubrimiento del péptido hipotalámico kisleptina, potente estimulador de la secreción de gonadotropinas, puede ayudar a aclarar este mecanismo fisiopatológico, ya que las neuronas hipotalámicas que secretan kisleptina tienen receptores para leptina, y en situaciones de obesidad, el aumento en los valores de leptina pudiera favorecer el aumento de la síntesis de kisleptina y, a través de un mecanismo autocrino/paracrino, fomentar la liberación de gonadotropinas y adelantar el inicio puberal⁵³.

Con respecto a la asociación entre estadio puberal y talla, se observó que a medida que aumenta la talla, la edad de desarrollo de GM y de VP tiende a ser significativamente más temprana. Se evidenció que las participantes con talla baja, presentaron en forma significativa mayor proporción de maduración puberal tardía, en comparación con talla normal y talla alta, lo cual está en relación con lo expresado por Yousefi y col⁵⁴ de que la pubertad tardía se relaciona con talla baja a la edad de 18 años; la razón de esto no es conocida, aunque variables prepuberales como el peso al nacer y la ganancia de peso en la niñez pueden ser factores contribuyentes; también es posible que las niñas que inician la pubertad muy tarde puedan estar desnutridas, reflejando una estatura adulta más corta. Por otra parte, no se puede descartar la conocida correlación positiva que se observa entre IMC y talla como explicación a la mayor frecuencia de maduración temprana en aquellas participantes con talla alta¹³.

Se puede concluir que en esta muestra representativa de niñas y adolescentes de la ciudad de Mérida, existe una clara tendencia secular hacia la edad más temprana de telarquia, pubarquia y menarquia, y los factores asociados al desarrollo puberal fueron el estado nutricional

y el crecimiento, ya que el bajopeso y la talla baja se asociaron con maduración sexual tardía, mientras que no hubo influencias importantes en relación a la institución educativa y la condición socioeconómica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento recibido por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y del Arte de la Universidad de Los Andes (CDCHTA-ULA) bajo el proyecto M-1022-12-07-B y ADG M-10, así como del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fonacit) del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación con el proyecto N° 2012000970.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lee P, Houk C. Puberty and its disorders. En: Lifshitz F (ed.). *Pediatric Endocrinology*. Network: Informa Healthcare USA;2007:273-303.
- Boquete H, Llano M. Fisiología de la pubertad. En: *Manual de ginecología infanto juvenil*. Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. Editorial Ascune Hnos. 2009. [Consultado 20 septiembre 2013] Disponible en: www.editorialascune.com/manualginecoinfanto.
- Basdemir D, Rogol A. Maduración Puberal. En: Carrascosa A, Rodríguez F. *Tratado de la Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Ediciones Doyma. 2000:843.
- Muzzo S. Influencia de los factores ambientales en el tempo de la pubertad. *Rev Chil Nutr* 2007;34:96-104.
- Ceglia A. Indicadores de maduración de la edad ósea, dental y morfológica. *Rev Latinoam Ortod y Odontoped (breve)*. Edición electrónica. 2005;1-11. [Consultado 22 septiembre 2013] Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2005/art12.asp>
- Chang S, Chen K. Age at menarche of three generation families in Taiwan. *Ann Hum Biol* 2008;35:394-405.
- Papadimitriou A, Fytanidis G, Douros K, Bakouta C, Nicolaidou P, Fretzayas A. Age at menarche in contemporary Greek girls: evidence for levelling-off of the secular trend. *Acta Paediatr* 2008;97:812-815.
- Jones L, Griffiths P, Norris S, Pettifor J, Cameron N. Age at menarche and evidence for a positive secular trend in urban South Africa. *Am J Hum Biol* 2008;22:130-132.
- Mounir G, El-Sayed N, Mahdy N, Khamis S. Nutritional factors affecting the menarcheal state of adolescent school girls in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc*. 2007;82:239-260.
- Ojeda S. Pubertad Normal. En: *Pombo Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ta. Edición. McGraw-Hill Interamericana. 2009. Capítulo 42:474-480.
- Muñoz M, Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011;XV:507-518.
- Parent A, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon J. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-693.
- Burrows R, Díaz N, Muzzo S. Variaciones del índice de masa corporal (IMC) de acuerdo al grado de desarrollo puberal alcanzado. *Rev Méd Chile* 2004;132:1363-1368.
- Juul A, Teilmann G, Sheike T, Hertel N, Holm K, Lauren E, Main K, Skakkebaek N. Pubertal development in Danish Children: Comparison of recent European and US data. *Int J Androl* 2006;29:247-255.
- Guerrero A, Sánchez A. Índice de masa corporal según grado de desarrollo puberal en varones venezolanos. *An Venez Nutr* 2009;22:20-24.
- Bau A, Ernrt A, Schenk L, Weigand S, Martus P, Grueters-Kieslich A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol* 2009;160:107-113.
- Díaz E. Breves observaciones sobre la aparición de la pubertad en la mujer chilena y de las predisposiciones patológicas propias del sexo. *Rev Méd Chile* 1888;16:289-298 y 337-346.
- Rona R, Pereira G. Factors that influence age of menarche in girls in Santiago, Chile. *Hum Biol* 1974;46:33-42.
- Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R, Avila A, Cassorla F. Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal. *Rev Med Chile* 2004;132:801-808.

20. Bustos P, Amigo, Muzzo S, Ossa X. Telarquía y estado nutricional: Estudio epidemiológico en dos grupos étnicos. *Rev Méd Chile* 2009;137:1301-1308.
21. Hernández M, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Edad de la menarquia y su relación con el nivel socioeconómico y el índice de masa corporal. *Rev Méd Chile* 2007;135:1429-1436.
22. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, Venezuela: Fundacredesa; 1991
23. Pereira Y, González M, Ramírez M. Desarrollo puberal en escolares de Mérida. *Acta Científica Venezolana* 1982;33:161-164.
24. Vera Y, Hidalgo G, Gollo O, Nakal S, Sánchez W, Vasquez E, Sanz R. Edad de la menarquia y su relación con el estrato social en cinco estados venezolanos. *Acta Científica Estudiantil* 2009;7:130-135.
25. Méndez H. Método de Graffar modificado para Venezuela. Fundacredesa, Caracas, 1982.
26. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry procedures manual Dic 2000;1-65 [Consultado 6 septiembre 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf>
27. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez JL, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, Valeri L, CREDEFAR group. Reference values of waist circumference and waist/hip ratio in children and adolescents of Mérida, Venezuela: comparison with international references. *Endocrinol Nutr* 2013;60:235-242.
28. Villalobos M, Mederico M, Paoli M, Briceño Y, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Martínez JL, Valeri L, Arata-Bellabarba G, CREDEFAR study. Metabolic syndrome in children and adolescents from Mérida city, Venezuela: Comparison of results using local and international reference values (CREDEFAR study). *Endocrinol Nutr* 2014;61:474-485.
29. Carel J, Legel J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008;358: 2366-2377.
30. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: End of the Secular Trend? *Pediatrics* 2011;128:e40
31. He Y, Sun W, Yu J. Is precocious puberty linked to hypothalamic expression of arginine-phenylalanine-amide-related peptide?. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20:1074-1078.
32. Euling S, Herman-Giddens M, Lee P, Selevan S, Juul A, Sørensen T, Dunkel L, Himes J, Teilmann G, Swan S. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings. *Pediatrics* 2008;121:S172.
33. Herman-Giddens M, Slora E, Wasserman R, Bourdony C, Bhapkar M, Koch G, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
34. Cabrera S, Bright G, Frane J, Blethen S, Lee P. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27:47-51.
35. Saffari F, Rostamian M, Esmailzadehha N, Shariatinejad K, Karimzadeh T. Pubertal Characteristics in Girls of Qazvin Province, Iran. *Iran J Pediatr* 2012;22:392-398.
36. Ahn J, Lin S, Song B, Seo J, Lee J, Kim D, Lim J. Age at menarche in the Korean female: secular trends and relationship to adulthood body mass index. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:60-64
37. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Azizi F. Menarcheal Age and Risk of Type 2 Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:156-162.
38. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14: pii: E1266. doi: 10.3390/ijerph14101266.
39. Li H, Song L, Shen L, Liu B, Zheng X, Zhang L, Li Y, Xia W, Lu B, Zhang B, Zhou A, Cao Z, Wang Y, Xu S. Age at menarche and prevalence of preterm birth: Results from the Healthy Baby Cohort study. *Sci Rep* 2017;7:12594. doi: 10.1038/s41598-017-12817-2.
40. Hochberg Z, Belsky J. Evo-devo of human adolescence: beyond disease models of early puberty. *BMC Med* 2013;11:113.
41. López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C. Crecimiento físico y maduración. En: Méndez H. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela: Proyecto Venezuela. Tomo II. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Caracas, 1996^a. p. 405-773.
42. Harris M, Prior J, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health* 2008;43:548-554.
43. Morris D, Jones M, Schoemaker M, Ashworth A, Swerdlow A. Secular trends in age at menarche in women in the UK born 1908–1993: results from the Breakthrough Generations Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:394-400.

44. Hosokawa M, Imazeki S, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K. Secular trends in age at menarche and time to establish regular menstrual cycling in Japanese women born between 1930 and 1985. *BMC Womens Health* 2012;12:19.
45. Talma H, Schönbeck Y, Dommelen P, Bakker B, Buuren S, HiraSing R. Trends in Menarcheal Age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS ONE* 2013;8 [Consultado 15 julio 2014] Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060056>
46. Fisher M, Eugster E. What is in our environment that effects puberty?. *Reprod Toxicol* 2014;44:7-14.
47. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int* 2014, Article ID 371583, 14 pages.
48. Brajkovich I. Crisis humanitaria: genocidio o incapacidad. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2018;16:1-2.
49. Bratke H, Bruserud I, Brannsether B, Aßmus J, Bjerknes R, Roelants M, Júlíusson P. Timing of menarche in Norwegian girls: associations with body mass index, waist circumference and skinfold thickness *BMC Pediatrics* 2017;17:138-144.
50. He F, Guan P, Liu Q, Crabtree D, Peng L, Wang H. The relationship between obesity and body compositions with respect to the timing of puberty in Chongqing adolescents: a crosssectional study. *BMC Public Health* 2017;17:664.
51. Coelho-e-Silva M, Vaz E, Cyrino E, Fernandes R, Valente-dos-Santos J, Machado-Rodrigues A, Martins R, Figueiredo A, Santos R, Malina R. Nutritional status, biological maturation and cardiorespiratory fitness in Azorean youth aged 11-15 years. *BMC Public Health* 2013;13:495.
52. Valdés W, Espinosa T, Leyva G. Menarquia y factores asociados. *Rev Cub Endocrinol* 2013;24:35-46.
53. Soriano L, Blanco M, Cortés M, Martínez C. Tendencia secular de la edad de la menarquia en adolescentes españolas. *Med Clin (Barc)* 2008;131:355-356.
54. Yousefi M, Karmaus W, Zhang H, Roberts G, Matthews S, Clayton B, Arshad S. Relationships between age of puberty onset and height at age 18 years in girls and boys. *World J Pediatr* 2013;9:230-238.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO ASOCIADO A SÍNDROME DE DANDY-WALKER. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Ruth M Salas-Gutiérrez^{1,2}, Francisco Rondón¹

¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, Instituto Venezolano del Seguro Social.² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 195-202

RESUMEN

Objetivo: Actualizar los conocimientos sobre el síndrome de Dandy-Walker (SDW) y déficit de hormona de crecimiento, así como las formas de presentación clínica, diagnóstico diferencial y tratamiento, a través de la presentación de un caso clínico.

Caso clínico: Paciente femenina de 10 años de edad cuyo motivo de consulta fue talla baja e inadecuada velocidad de crecimiento. Al examen físico: Peso: 30,5 Kg (pc50), Talla: 120 cm (pc3). Potencial genético: 168 ±10 cm (talla por debajo del potencial genético). Índice de masa corporal: 21,1 Kg/m² (pc90-95). Signos vitales dentro de la normalidad. Glándula tiroidea sin alteración. Distribución de la grasa a predominio abdominal. Sin estrías violáceas. Presencia de botón mamario (Tanner II), sin vello púbico ni axilar. Velocidad de crecimiento: 4 cm/año (<pc3). Resto sin alteración. Pruebas hormonales: TSH 1,8 uU/mL, T4 libre 1,2 ng/dL, IGF-1 123 ng/ml, cortisol 8 am 400 ng/ml, ACTH 19,4 pg/ml, GH basal 0,5 ng/ml, GH 60 minutos post estímulo 2,5 ng/ml y 90 minutos post estímulo 4,5 ng/ml. Hallazgo de aracnoidocele en fosa posterior, en Resonancia Magnética de Cráneo, coincidiendo con SDW.

Conclusión: El SDW representa un grupo de malformaciones congénitas del sistema nervioso central de amplia variabilidad, con anomalías en la fosa posterior, alteración en vermix cerebeloso e hidrocefalia supratentorial. Existe debate sobre la definición del SDW, etiología y tratamiento. No se ha descrito asociación entre SDW y déficit de GH. El manejo integral es importante para estos pacientes. El pronóstico va a depender de las anomalías asociadas y su tratamiento.

Palabras claves: Déficit de hormona de crecimiento; Síndrome de Dandy-Walker.

GROWTH HORMONE DEFICIENCY ASSOCIATED TO DANDY-WALKER SYNDROME. A PURPOSE OF A CLINICAL CASE

ABSTRACT

Objective: Update the knowledge about Dandy-Walker syndrome (SDW) and growth hormone deficiency, as well as the forms of clinical presentation, differential diagnosis and treatment, through the presentation of a clinical case.

Case report: Female patient of 10 years of age with short stature and inadequate growth velocity. Weight: 30.5 Kg (pc50), Height: 120 cm (pc3). Genetic potential: 168 ± 10 cm (below the genetic potential). Body mass index: 21.1 Kg/m² (pc90-95). Distribution of fat predominantly abdominal. No violet striae. Presents mammary button (Tanner II), without pubic or axillary hair. Growth velocity: 4 cm/year (<pc3). Rest of the physical examination without alteration. Hormone tests: TSH 1.8 uU/mL, free T4 1.2 ng/dL, IGF-1 123 ng/ml, cortisol 8 am 400 ng/ml,

Artículo recibido en: Agosto 2017. Aceptado para publicación en: Julio 2018.

Dirigir correspondencia a: Ruth Salas-Gutiérrez. Email: ruthmsalas@hotmail.com

ACTH 19.4 pg/ml, basal GH 0.5 ng/ml, GH 60 minutes post stimulation 2.5 ng/ml and 90 minutes post stimulation 4.5 ng/ml. In the magnetic resonance of the skull, an arachnoidocele was seen in the posterior fossa, coinciding with SDW.

Conclusion: The SDW represents a group of congenital malformations of the central nervous system of wide variability, with abnormalities in the posterior fossa, alteration in cerebellar vermix and supratentorial hydrocephalus. There is debate over the definition of the syndrome, etiology and treatment. Integrated management is important for these patients. The outcome will depend on the associated anomalies and their treatment.

Keywords: Growth Hormone Deficiency; Dandy-Walker Syndrome.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hormona del crecimiento (siglas en inglés GHD) puede ser el resultado de un fallo de la producción o liberación de GHRH hipotalámico, de trastornos genéticos o congénitos del desarrollo de la hipófisis que afectan tanto a los somatotrofos como a otras células pituitarias especializadas. El GHD puede ser también secundario a alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo tumores, cirugía, trauma, radiación o infiltración de enfermedades inflamatorias¹. El GHD puede estar aislado o puede ocurrir en combinación con otras deficiencias de la glándula hipófisis, lo que se denomina hipopituitarismo. Los niños sin ninguna causa identificable se clasifican comúnmente como hipopituitarismo idiopático¹.

La glándula pituitaria es un órgano complejo que secreta seis hormonas de cinco tipos de células diferentes. La hipófisis anterior se forma de la bolsa de Rathke alrededor de la tercera semana de gestación, y su desarrollo está influenciado por la expresión de numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización²⁻⁴. El advenimiento de la resonancia magnética (RMN) ha llevado a una mejora significativa en la comprensión de la patogénesis de los trastornos que afectan al área hipotálamo-pituitaria y particularmente del hipopituitarismo congénito. En la actualidad existe evidencia convincente para apoyar la hipótesis de que marcadas diferencias en la morfología pituitaria indican una diversidad de

trastornos que afectan a la organogénesis y función de la hipófisis anterior, con diferentes pronósticos. Específicamente, permite un estudio anatómico detallado y preciso de la glándula hipófisis mediante la diferenciación entre la adenohipófisis y la neurohipófisis⁵.

El fenotipo clínico típico de GHD en la infancia es la talla baja y el fallo persistente de crecimiento asociado a diversos hallazgos clínicos como frente prominente y adiposidad troncular. Puede además presentarse hipoglucemia e ictericia colestática. Sin embargo, esta presentación tiende a ser la excepción en lugar de la regla y, por lo tanto, el fenotipo clínico puede no ser particularmente notable⁶.

En relación a la etiología del GHD, puede encontrarse de manera aislada o combinada con otros déficit hormonales, de origen genético, congénito, idiopática o adquirido. Los quistes aracnoideos pueden estar presentes y generalmente se originan a partir de anomalías congénitas del desarrollo de la membrana aracnoidea, aunque pueden surgir posterior a una infección, trauma o hemorragia^{7,8}. Se ha informado que la prevalencia es del 1,7% -2,6% en los niños⁷⁻⁹. Los quistes aracnoideos, constituyen aproximadamente el 1% de las lesiones intracraneales ocupantes de espacio y más del 50% de ellas ocurren en la fosa craneal media¹⁰, sin embargo, pueden estar presente en otras localizaciones. En este sentido, Onal y cols¹¹ ubicaron 50 casos de la siguiente forma: 54% en fosa media, 26% en fosa posterior, 18% supraselar y 2%

interhemisférico. Cabe destacar que gran parte se identifican incidentalmente en niños examinados por lesión en la cabeza o macrocefalia¹²⁻¹⁵. Harsh y cols¹⁴ y Mohn y cols¹⁶ han informado que las anomalías neurológicas y del campo visual y los diversos trastornos endocrinos, como la pubertad precoz central y la deficiencia de hormona del crecimiento (GH), se asocian con quistes aracnoideos, dependiendo particularmente de la localización y tamaño del quiste.

La asociación entre GHD y síndrome de Dandy-Walker (SDW) es rara. Éste último ha sido descrito por diversos autores con los siguientes epónimos: malformación de Dandy-Walker, quiste de Dandy-Walker, deformidad de Dandy-Walker, atresia de los agujeros de Luschka y Magendie, dilatación del IV ventrículo, anomalía de la porción rostral del vermis y malformación de Luschka y Magendie. Todos ellos conciernen un grupo de malformaciones congénitas del sistema nervioso central de amplia variabilidad que incluyen anomalías en la fosa posterior, tales como: dilatación quística del cuarto ventrículo asociada a diversos grados de alteración en vermix cerebeloso e hidrocefalia supratentorial¹⁷. La incidencia de SDW es de 1 en 25.000 a 35.000 recién nacidos vivos, con predominio en mujeres sobre hombres¹⁸⁻²⁰, con una mortalidad aproximada del 5 al 20%. Se han reportado otras malformaciones intracraneales, entre las que se encuentran la agenesia del cuerpo calloso, holoprosencefalia, encefalocele occipital, anomalías oculares, y extracraneales, leucemia mieloide, riñón poliquistico, defectos cardiovasculares, polidactilia y paladar hendido^{17,21-23}.

En vista de la escasa literatura sobre la asociación entre SDW y déficit de GH, se considera necesario el estudio del presente caso clínico, en donde se demostró la presencia de un quiste aracnoideo en fosa posterior como parte del SDW asociado a GHD.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 10 años de edad referida a la consulta por inadecuado crecimiento.

Antecedentes personales: Producto de II gesta, embarazo controlado sin complicación, obtenida por cesárea segmentaria bajo anestesia peridural a las 39 semanas de gestación; peso al nacer: 2950 g, talla al nacer 51 cm. Respiró y lloró al nacer. Resto no contributorio. Antecedentes familiares: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipotiroidismo primario. Resto niega. Examen físico: Peso: 30,5 Kg (pc50), Talla: 120 cm (pc3) según tablas de referencia nacional Fundacredesa. Potencial genético: 168 ±10 cm (por debajo del potencial genético). Índice de masa corporal: 21,1 Kg/m² (pc90-95) según tablas de referencia CDC. Signos vitales dentro de la normalidad. Condiciones generales estables, hidratada. Glándula tiroides sin alteración. Cardiopulmonar: ruidos respiratorios presentes sin adventicios; ruidos cardiacos rítmicos normofonéticos sin soplos. Abdomen globuloso sin hepatoesplenomegalia. Distribución de la grasa a predominio abdominal. Sin estrías violáceas. Presencia de botón mamario (Tanner II), sin vello púbico ni axilar (S2, P1,A1). Neurológico: consciente, orientada, activa, cursa escolaridad sin particularidad. Velocidad de crecimiento: 4 cm/año (<pc3).

Se solicitaron paraclínicos: Obsérvese tabla I.

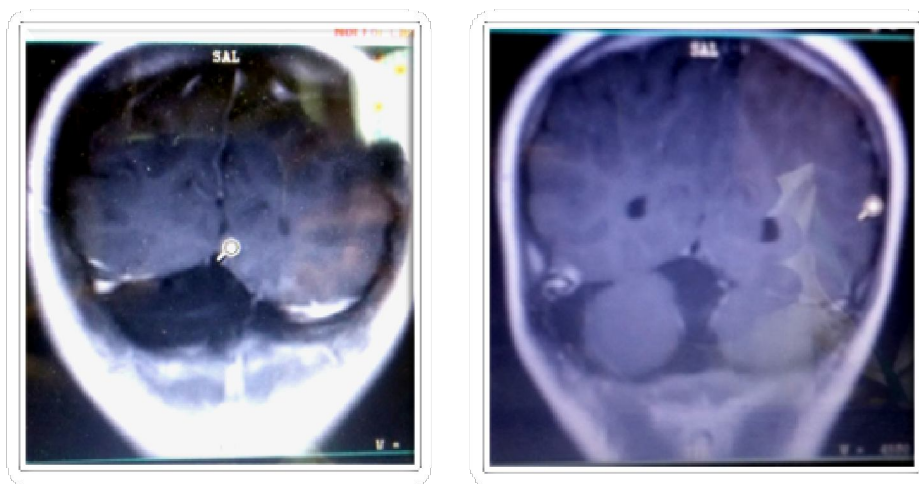
Edad ósea: 9 años, según atlas de Fundacredesa. Ecosonograma abdomino-pélvico: sin particularidad. RMN de cráneo reporta hallazgo de quiste aracnoideo posterior (aracnoidocele occipital) Ver figuras 1,2 y 3.

El caso y las imágenes fueron discutidas con neurología infantil y neurocirugía, evidenciándose además de lo reportado por informe de medico radiólogo, una comunicación entre cuarto ventrículo y cisterna, concluyéndose con el diagnóstico de síndrome de Dandy-Walker. Diagnóstico actual: Déficit de hormona de crecimiento (GHD) asociado a quiste aracnoideo en fosa posterior (Síndrome de Dandy-Walker). En vista de no presentar síntomas sugestivos de hidrocefalia se decidió tratamiento médico con hormona de crecimiento humana, interconsulta y seguimiento por neurología infantil, neurocirugía y nutrición.

Tabla I. Exámenes paraclínicos realizados

Estudio solicitado	Resultados	Estudio solicitado	Resultados
Hematología completa:		Pruebas hormonales:	
Hemoglobina:	12,8 g/dL	TSH:	1,8uUI/mL
Leucocitos:	5,2 x 10 ³ /uL	T4libre:	1,2 ng/dL
Neutrófilos:	45,2%	IGF-1	123 ng/mL
Linfocitos:	52,1%	(VR: 90-294 ng/mL)	
Plaquetas:	246 x 10 ³ /uL	Cortisol am	400 ng/mL
		(VR: 138-690 ng/mL)	
Niveles plomo sérico	3,2 ug/dL	ACTH	19,4pg/mL
(VR: < 3,5 ug/dL)		(VR: 6-76 pg/mL)	
Electrolitos séricos:		GH post Clonidina	
Na:	135 mEq/L	Basal	0,5 ng/mL
K:	4,5 mEq/L	60 minutos	2,5 ng/mL
Cl:	105 mEq/L	90 minutos	4,5 ng/mL
Calcio:	8,7 mg/dL		
Magnesio:	2,2 mEq/L		
Fosforo:	4,6 mg/dL		
Colesterol total:	171 mg/dL		
cLDL	101 mg/dL		

VR: Valor de referencia



Figuras 1 y 2. Obsérvese imagen de Resonancia magnética de cráneo, corte coronal, secuencia T1, evidenciándose quiste aracnoideo posterior.

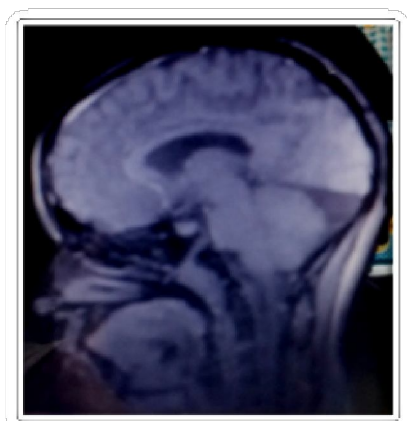


Figura 3. Resonancia magnética de cráneo, corte sagital. Observándose adelgazamiento del 2/3 posterior del cuerpo calloso y rectificación de la tienda del cerebelo. Evidenciándose quiste aracnoideo posterior.

DISCUSIÓN

Los quistes aracnoideos intracraneales suelen ser asintomáticos y se identifican incidentalmente durante la imagen intracraneal. Los síntomas clínicos muestran variabilidad dependiendo de la localización y el tamaño del quiste. Por lo tanto, los trastornos endocrinos como la pubertad precoz central, deficiencia de GH y amenorrea se asocian comúnmente con quistes aracnoideos supraselares^{16,24}. Los quistes aracnoideos en otras localizaciones raramente pueden ser causa de trastornos endocrinos. Hasta ahora, sólo pocos casos de este tipo han sido reportados en la literatura⁷.

En el presente caso, se evidenció un quiste aracnoideo en fosa posterior asociado a un trastorno endocrino, coincide con los estudios reportados por Al-Holouy cols⁹ y Oberbauer y cols²⁵, quienes comunican que solo el 5% de los pacientes son diagnosticados por alguna disfunción endocrina; la mayoría de los pacientes con quistes aracnoideos son diagnosticados en la primera infancia debido a síntomas neurológicos^{9,25}. Los quistes aracnoideos pueden estar acompañando a un espectro de desórdenes endocrinos que incluyen deficiencias de hormonas hipofisarias aisladas o múltiples e inclusive pueden presentar pubertad precoz^{1,16,24}.

Entre los casos de quistes aracnoideos descritos en la literatura internacional, destaca la publicación de Mohn y cols¹⁶ quienes informaron el seguimiento de seis pacientes. Dos de ellos tenían quistes aracnoideos a nivel temporal, presentando deficiencia de GH y pubertad precoz respectivamente. Por otra parte, Onal y cols¹¹ identificaron trastornos endocrinos asociados con quistes aracnoideos, así evidenciaron que los pacientes con quistes de la fosa media representaron el 54%, de los cuales el 37% presentó síntomas neurológicos, el 56% síntomas visuales, el 7% talla baja y el 3% pubertad precoz; el 18% presentó quiste supraselar, de los cuales el 56% se asoció con síntomas neurológicos, 56% síntomas visuales y 33% talla baja. El 2% presentó quiste interhemisférico asociándose a hidrocefalia y craneomegalia; un 26% presentó quiste de la fosa posterior, de los cuales un 46% se asoció con síntomas neurológicos, 8% con hidrocefalia y 8% con talla baja; en este estudio, 6 pacientes presentaron GHD, uno con quiste aracnoideo en fosa posterior, uno presentó quiste interhemisférico, dos presentaron quistes aracnoideos en fosa media y dos con quistes supraselares.

A pesar de que existen diversos estudios que relacionan GHD con quistes aracnoideos, no se ha observado asociación de estos hallazgos con el SDW. Garcia¹⁷ refiere que el diagnóstico del SDW se basa en las manifestaciones clínicas relacionadas con malformación del sistema nervioso central, sin embargo existe variabilidad en cuanto a su presentación; siempre son necesarios estudios de imagen. Entre los hallazgos se encuentra una fosa posterior aumentada de tamaño. Aunque la mayoría de los afectados presenta síntomas durante el primer año de vida, como retraso en el desarrollo psicomotor, dificultades visuales y auditivas, hipotonía, anomalías en la respiración, espasticidad y convulsiones, en el presente caso no hubo alteraciones durante su desarrollo psicomotor, lo cual también ha sido reportado, ya que se han detectado casos de SDW de manera incidental en personas asintomáticas en la edad adulta, en estudio por motivos ajenos al síndrome^{17,26}.

En el presente caso, la paciente presentó déficit de hormona de crecimiento con hallazgo por RMN de cráneo de quiste aracnoideo en fosa posterior. Los quistes aracnoideos (aracnoidocelos) son considerados desórdenes raros asociados con talla baja. En este sentido, los quistes aracnoideos pueden ser la causa del déficit de GH y estar frecuentemente asociados a otras malformaciones del cerebro como holoprosencefalo y ausencia del cuerpo calloso^{27,28}. Obsérvese tabla II, sobre etiología del déficit de GH.

En relación al mecanismo por el cual los quistes aracnoideos tienen relación con disfunción endocrina, todavía se desconoce. Esta asociación puede explicarse posiblemente por la compresión relacionada con la presión o el efecto de masa directa del quiste en el eje hipotálamo-hipófisis²⁹. Los quistes aracnoideos en fosa media, en particular los quistes grandes que se extienden a la región supraselar, pueden causar trastornos endocrinos con efecto similar^{7,30}, sin embargo, se necesita más investigación para confirmar la

Tabla II. Causas de déficit de Hormona de Crecimiento

Déficit de GH aislada de origen genético	Mutaciones: GH1 (GHD tipo 1A), GHRH (GHD tipo 1B), GH1 (GHD tipoII que involucra otras deficiencias de la hipófisis), GHD tipo III (XL Agammaglobulinemia), GH1 síndrome Kowarski (GH bioinactiva), GHS, variante del síndrome Alstrom.
Déficit de hormonas hipofisarias combinadas /Déficit de hormonas hipofisarias múltiples, de origen genético	Defectos en el factor de transcripción, mutación de genes, delección o duplicación. Genes implicados en el desarrollo temprano del hipotálamo-hipófisis. Genes involucrados en el desarrollo del holoprosencefalo, displasia septooptica, defectos en línea media (paladar hendido, persistencia del canal craneofaríngeo, agenesia dental entre otras), malformaciones extra cerebrales (ARNT2, CHD7,IGSF1), síndrome de Kallmann (FGF8,FGFR1, PROKR2, PROK2, CDH7, WDR11) Otras condiciones que involucran genes en diferenciación celular induciendo genes tumorales (SOX2,BRAF)
Déficit de hormonas hipofisarias combinadas / Déficit de hormonas hipofisarias múltiples, de origen congénito.	Defecto en el desarrollo en línea media del cerebro y la hipófisis, aplasia hipofisaria, hipófisis posterior ectópica, hipoplasia de la hipófisis anterior y anomalías del tallo hipofisario (agenesia, hipoplasia), silla turca vacía congénita, masas en el sistema nervioso central (hamartoblastoma, hamartoma) encefalocele.
Déficit de GH aislado/ Déficit de hormonas hipofisarias combinadas / Déficit de hormonas hipofisarias múltiples, idiopática.	Permanente o transitoria.
Déficit de GH aislado/ Déficit de hormonas hipofisarias combinadas / Déficit de hormonas hipofisarias múltiples, adquirida.	Tumores del Sistema nervioso central (craneofaringioma, germinoma, ependimoma, adenoma hipofisario, meduloblastoma, glioma, quistes aracnoideos), radioterapia (irradiación craneal por tumores del sistema nervioso central, trasplante de médula ósea), traumatismo craneoencefálico (hemorragia subaracnoidea) infecciones (meningitis, encefalitis, tuberculosis, hipofisitis), autoinmune(síndrome poliglandular autoinmune, hipofisitis, anticuerpos anti Pit1), infiltración (histiocitosis de las células de Langherans, hemocromatosis, transfusiones crónicas) quimioterapia (sobrevivientes de cáncer)

relación patológica entre los quistes aracnoideos y los trastornos endocrinos, particularmente ante cualquier hallazgo de compresión de tallo pituitario o desviación de tallo^{7,16,31}.

En este sentido, Yuce y cols⁷ sugieren que como parte del estudio, se debe considerar que la causa real del trastorno endocrino, no necesariamente tenga relación con el propio quiste. Por lo tanto, es necesario individualizar cada caso e implementar una terapia ajustada a cada paciente^{7,31}.

Se puede concluir que el SDW sigue siendo un debate en cuanto a su definición, etiología y tratamiento. La variedad en la presentación hace que muchas veces pase desapercibido. La asociación entre trastornos endocrinos y quistes aracnoideos posteriores son poco frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, Patti G, Loche S, Maghnie M. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:705-736.
- Phillips 3rd JA, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease. 6. Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:11-16.
- Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev* 2014;35:376-432.
- Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, Van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol* 2016;174:45-73.
- Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Olivieri I, Rossi A, Maghnie M. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clin Endocrinol* 2012;76:161-176.
- Secco A, Di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Ghezzi M, Frassinetti C, Maghnie M. The glucagon test in the diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature younger than 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4251-4257.
- Yüce O, Döğre E, Çelik N, Emeksiz HC, Bulduk EB, Çamurdan MO, Bideci A, Cinaz P. Extensive middle cranial fossa arachnoid cysts and different clinical presentation in two patients. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:174-176.
- Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: Neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:184502. doi: 10.1155/2011/184502.
- Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5:578-585.
- Weber F, Knopf H. Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *J Neurol Sci* 2006;240:81-84.
- Önal H, Adal E, Ersen A, Işık O, Önal Z, Arslan G. Arachnoid cysts in childhood with endocrinological outcomes. *Turk J Pediatr* 2011;53:295-300.
- Cincu R, Agrawal A, Eiras J. Intracranial arachnoid cysts: current concepts and treatment alternatives. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:837-843.
- Gosalakkal JA. Intracranial arachnoid cysts in children: A review of pathogenesis, clinical features, and management. *Pediatr Neurol* 2002;26:93-98.
- Harsh GR, Edwards MSB, Wilson CB. Intracranial arachnoid cysts in children. *J Neurosurg* 2012;116:835-842.
- Gelabert-Gonzalez M. Intracranial arachnoid cysts. *Rev Neurol* 2004;39:1161-1166.
- Mohn A, Schoof E, Fahlbusch R, Wenzel D, Dörr HG. The endocrine spectrum of arachnoid cysts in childhood. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:316-321.
- García IM. El Síndrome de Dandy-Walker y su intervención en la infancia. *Rei Do Crea* 2012;1:52-58.
- Hee Chang Lee, Jung Won Choi, Ji Yeoun Lee, Ji Hoon Phi, Seung-Ki Kim, Byung-Kyu Cho, Kyu-Chang Wang. Syringomelia caused by an arachnoid web in a patient with shunted Dandy-Walker malformation. *Childs Nerv Syst* 2017;33:665-670.
- Trevino Alanís MG, González Cantú N, Montes Cruz JV, García Flores JB, Martínez Menchaca HR, Rivera Silva G. Malformación de Dandy Walker. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:103-105.
- González PT, Mira MG, Valero de Bernabe J, Zapardiel I. Diagnóstico diferencial de las distintas variantes del síndrome de Dandy-Walker. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:534-539.

21. Kalidasan V, Carroll T, Allcutt D, Fitzgerald RJ. Síndrome de Dandy-Walker 10 años de experiencia sobre manejo y hallazgos clínicos. *Eur J Pediatr Surg* 1995;16-18.
22. Navarina Martínez J, Alzola Elizondo I. Variante del síndrome de Dandy-Walker. Diagnóstico y consejo prenatal. *Prog Obstet Ginecol* 2009;52:124-127.
23. Lavanya T, Cohem M, Gandhi SV, Farrel T, Whitby EH. A case of a Dandy-Walker variant: The importance of a multidisciplinary team approach using complementary techniques to obtain accurate diagnostic information. *Br J Radiol* 2008;81:242-245.
24. Adan L, Bussi eres L, Dinand V, Zerah M, Pierre-Kahn A, Brauner R. Growth, puberty and hypothalamic-pituitary function in children with suprasellar arachnoid cyst. *Eur J Pediatr* 2000;159:348-355.
25. Oberbauer RW, Haase J, Pucher R. Arachnoid cysts in children: A European co-operative study. *Childs Nerv Syst* 1992;8:281-286.
26. Ryan M, Grenier E, Castro A, Nemeroff CB. New-onset psychosis associates with Dandy Walker variant in a adolescent female patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:241-246.
27. D'Agostino. Síndrome de Dandy Walker. *J Neuropath Exp Neurol* 1963;18:450-470.
28. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Armstrong EA: Investigation and management of suprasellar arachnoid cyst. *J Neurosurg* 1982;57:597-601.
29. Huang HP, Tung YC, Tsai WY, Kuo MF, Peng SF. Arachnoid cyst with GnRH dependent sexual precocity and growth hormone deficiency. *Pediatr Neurol* 2004;30:143-145.
30. Hochhaus F, Butenandt O, Schwarz HP, Ring-Mrozik E. Auxological and endocrinological evaluation of children with hydrocephalus and/or meningomyelocele. *Eur J Pediatr* 1997;156:597-601.
31. Kumar R, Singhal N. Suprasellar arachnoid cyst with delayed puberty. *Indian Pediatr* 2007;44:858-860.

HIPERTIROIDISMO CENTRAL Y GIGANTISMO SECUNDARIOS A MACROADENOMA PRODUCTOR DE TIROTROPINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Darwing Villalta, Tibusay Miranda, Ronald Serrano, Mariela Paoli

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 203-210

RESUMEN

Objetivo: Describir caso de paciente joven con hipertiroidismo central y gigantismo secundarios a macroadenoma productor de Tirotropina (TSH) y Hormona de Crecimiento (GH), patología infrecuente, sobre todo en jóvenes.

Caso clínico: Masculino de 17 años de edad, quien presentó bocio de aparición insidiosa, temblor en manos, diaforesis y pérdida de peso de un año de evolución. Posteriormente cefalea hemisférica izquierda y pérdida de agudeza visual izquierda. Examen físico: Peso: 51 Kg (pc10) Talla: 1,86 m (pc>97) IMC: 14,7 Kg/m² (pc<3). Potencial genético: 165 ±10cm. TA: 110/60 mmHg, FC: 77 x². Retracción y rezago palpebral bilateral. Tiroides visible y palpable, de consistencia fibroelástica, sin nodularidad ni frémito, grado III. Manos y pies grandes, sin hiperlaxitud. Pubertad en Tanner IV. Paraclínicos: TSH: 18,63 µUI/mL; T4L: 3,46 ng/dL; T3L: 10,67 pg/mL; GH: 11,4 ng/dL; Prolactina: 96,8 ng/mL. Resonancia magnética de hipófisis: macroadenoma hipofisario de 7 x 8 x 5 cm, con extensión a seno esfenoidal, efecto compresivo sobre vía óptica, parénquima cerebral temporal izquierdo y mesencéfalo. Se concluye en adenoma hipofisario gigante productor de TSH y GH expresado clínicamente por hipertiroidismo y gigantismo. Se indicaron metimazol y octreótide; espera acto quirúrgico.

Conclusión: El TSHoma productor de TSH y GH es muy inusual, los pacientes suelen consultar por síntomas de hipertiroidismo, rara vez por acromegalia o gigantismo, como en el caso actual. La cirugía constituye la terapia de primera elección, sin embargo los análogos de somatostatina pueden ser una alternativa a la cirugía en los tumores secretores plurihormonales que no puedan ser totalmente resecaados.

Palabras clave: TSHomas; gigantismo; hipertiroidismo central.

CENTRAL HYPERTHYROIDISM AND GIGANTISM SECONDARY TO MACROADENOMA PRODUCING THYROTROPIN AND GROWTH HORMONE. ABOUT A CASE

ABSTRACT

Objective: To describe the case of a young patient with central hyperthyroidism and gigantism secondary to macroadenoma producing thyrotropin (TSH) and growth hormone (GH), an infrequent pathology, especially in young people.

Case report: A 17-year-old male presented with an insidious goiter, tremor in hands, diaphoresis and weight loss of one year of evolution. Subsequently left hemispheric headache and loss of left visual acuity occurred. Physical

Artículo recibido en: Julio 2018. Aceptado para publicación en: Septiembre 2018.
Dirigir correspondencia a: Darwing Villalta. E-mail: darwingvillalta@hotmail.com

examination: Weight: 51 Kg (pc10) Height: 1.86m (pc> 97) BMI: 14.7 Kg/m² (pc <3). Genetic potential: 165 ± 10 cm. TA: 110/60 mmHg, HR: 77 x'. Retraction and bilateral palpebral lag. Neck: visible and palpable thyroid, of fibroelastic consistency, without nodularity or palpable thrill, grade III. Large hands and feet, without hyperlaxity. Puberty in Tanner IV. Paraclinical: TSH: 18.63 μUI/mL; T4L: 3.46 ng/dL; T3L: 10.67 pg/mL; GH: 11.4 ng/dL; Prolactin: 96.8 ng/mL. Magnetic resonance of pituitary gland: pituitary macroadenoma of 7 x 8 x 5 cm, with extension to sphenoid sinus, compressive effect on optic pathway, left temporal parenchyma and mesencephalon. It concludes in giant pituitary adenoma producing TSH and GH clinically expressed in hyperthyroidism and gigantism. Methimazole and Octreotide were prescribed; awaits surgical act.

Conclusion: The TSHoma producing TSH and GH is very unusual, patients often consult for symptoms of hyperthyroidism, rarely due to acromegaly or gigantism, as in the current case. Surgery is the first choice therapy, however, somatostatin analogues may be an alternative to surgery in plurihormonal secretory tumors that cannot be completely resected.

Keywords: TSHoma; gigantism; central hyperthyroidism.

INTRODUCCIÓN

Existen numerosas lesiones del sistema nervioso central que pueden ser identificadas en la fosa pituitaria, entre ellas, los adenomas de hipófisis representan la mayoría y constituyen el 10% de todos los tumores del sistema nervioso central y el 25% de las neoplasias reseables quirúrgicamente¹. Los adenomas productores de tirotropina (thyroid stimulating hormone -TSH) o TSHomas se encuentran en aproximadamente 1% de todos los adenomas pituitarios². Los TSHomas son una causa extremadamente rara de hipertiroidismo. Dichas neoplasias exhiben un espectro de comportamientos clínicos que van desde lesiones indolentes estables, clínicamente eutiroideos, hasta agresivos o invasivos con clínica de hipertiroidismo³. En 30% de los casos, estos tumores se asocian con secreción de otras hormonas hipofisarias en cantidad suficiente para producir manifestaciones clínicas, de ellas, las más frecuentes son, signos y síntomas de acromegalia en pacientes con adenomas co-secretores de TSH y hormona del crecimiento (growth hormone-GH), y la amenorrea/galactorrea cuando hay co-secreción de prolactina (PRL)⁴. En dos estudios, las edades promedio al momento del diagnóstico en los hombres eran 30 y 42 años^{5,6}, mientras que nuestro paciente tenía 17 años al momento de presentar síntomas. Debido a la infrecuencia

de esta patología, sobre todo en jóvenes, y con manifestaciones severas de hipertiroidismo, se decide la presentación de este caso clínico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 17 años de edad, natural de Valencia y procedente de Mucuchíes, Estado Mérida, quien refirió inicio de enfermedad actual en enero de 2016, caracterizada por aumento de volumen en cara anterior del cuello de aparición insidiosa que no condicionaba disfagia, disfonía o disnea, concomitantemente presentó temblor en manos, diaforesis y pérdida de peso de aproximadamente 20 kg, a pesar de experimentar hiperfagia, por lo cual acude a institución de salud de su comunidad donde solicitan pruebas de función tiroidea, cuyos resultados sugerían hiperfunción glandular. Dichos análisis son repetidos en la ciudad de Mérida donde se confirma la presencia de hipertiroidismo central; en consulta privada se inicia tratamiento con metimazol 15 mg/día y propranolol 80 mg/día en el mes de febrero 2016. El paciente decide acudir a facultativo en la ciudad de Valencia en el mes de junio por presentar aumento de la velocidad de crecimiento y cefalea hemicraneana izquierda de aparición paulatina, de moderada intensidad, predominio nocturno, carácter opresivo, acompañada de disminución de agudeza visual izquierda que

progresó rápidamente a amaurosis. Se realiza resonancia magnética cerebral y ante el hallazgo de alteración morfológica de la silla turca decide acudir al Hospital Universitario de Caracas en el mes de agosto de ese mismo año donde sugieren tratamiento quirúrgico, el cual, por diferentes dificultades, no se llevó a cabo. Posteriormente, en el mes de febrero de 2017 acude al Servicio de Endocrinología del IAHULA por presentar astenia, evacuaciones líquidas y hematemesis postprandiales de una semana de evolución, asociados a hiperfunción tiroidea que requirió ajuste de dosis de metimazol. Se comprueba hipersecreción concomitante de hormona de crecimiento (GH) y se adiciona Octreótide 20 mg IM mensual. Se le solicitó IGF-1, cortisol, FSH, LH y testosterona total, los cuales no pudo realizar (Ver resultados de laboratorio disponibles en la tabla 1). Desde entonces el paciente no ha regresado a consulta y espera resolución quirúrgica. No hay datos resaltantes entre sus antecedentes perinatales y personales, aunque de sus familiares se conoce que la madre, de 33 años, presenta bocio multinodular eufuncionante y su padre, de 40 años, presenta diabetes mellitus tipo 2. Desde el punto de vista funcional el paciente

negó galactorrea pero ha presentado disminución del deseo sexual.

Al ingreso por nuestro servicio (13/02/17) presentaba edad cronológica: 17 años 9 meses, peso: 51Kg (pc10), talla: 1,86m (pc>97) IMC: 14,7 Kg/m² (pc<3). No hubo datos para determinar objetivamente la velocidad de crecimiento. Potencial genético: 165 ±10 cm. TA: 110/60 mmHg, FC: 77 lpm. Normocéfalo, mucosa oral húmeda. Retracción y rezago palpebral bilateral. Cuello: tiroides visible y palpable, de consistencia fibroelástica, sin nodularidad ni frémito palpables, grado III. No se palpan ganglios cervicales. Cardiopulmonar: murmullo vesicular audible sin agregados, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen: excavado, blando y depresible, sin visceromegalias. Genitales: masculinos de aspecto y configuración normal. Testículos en ambas bolsas escrotales, volumen testicular de 25 cc cada uno, pene de 10 x 10 cm. Vello púbico Tanner IV. Extremidades: sin edema, manos y pies grandes, no hay hiperlaxitud articular. Neurológico: amaurosis izquierda, vigil, consciente, orientado, sin otra focalización neurológica.

Tabla I. Resultados de laboratorio

Prueba	21/01/16	23/02/16	19/07/16	22/02/17	Referencia
TSH	4,8	18,63	7,335		0,25-5 µU/mL
T4L	2,4	3,46	3,5		0,8-2 ng/dL
T3L	5,25	10,67			1,4 -4,40 pg/mL
GH			11,4		0-10 ng/dL
PRL			96,8		1,9-25 ng/mL
PRL (diluída 1/100)			89,6		-
Glucemia				79	70-100mg/dL
Creatinina				0,39	0,1 -1,5 mg/dL
Hemoglobina		14,1	13,1		12 -16 g/dL
Leucocitos		5.900	6100		4000 -10000 mm3
Neutrófilos		48,5	69,7		40-70%
Linfocitos		38,4	21,5		30-60%
TGO		31			2-45 UI/L

El 10/07/16 se le realizó al paciente una resonancia magnética nuclear de hipófisis con contraste paramagnético: se visualiza alteración morfológica de la silla turca, lesión ocupante de espacio, sólida, multilobulada, que se extiende a seno esfenoidal y en dirección cefálica, predominio izquierdo, presenta algunas áreas de hemorragia en su interior, comportamiento isoíntenso, impregnación heterogénea de contraste paramagnético, actualmente tiene diámetro aproximado transversal de 7 cm, anteroposterior de 8 cm y longitud de 5 cm. Compromete ambos senos cavernosos, por involucro y desplazamiento de arterias carótidas intracavernosas, predominio izquierdo, se visualiza flujo sanguíneo, desplazamiento anterior de la arteria cerebral media izquierda, obliteración del sistema arterial y periquiasmático con desplazamiento de vía óptica, condiciona efecto compresivo sobre lóbulo temporal y mesencéfalo izquierdo, discreto desplazamiento de los elementos de la línea media. Conclusión: macroadenoma hipofisario con extensión a seno esfenoidal, parcialmente a celdillas etmoidales, efecto compresivo sobre vía óptica, parénquima cerebral temporal izquierdo y mesencéfalo (Ver Figuras 1, 2 y 3).

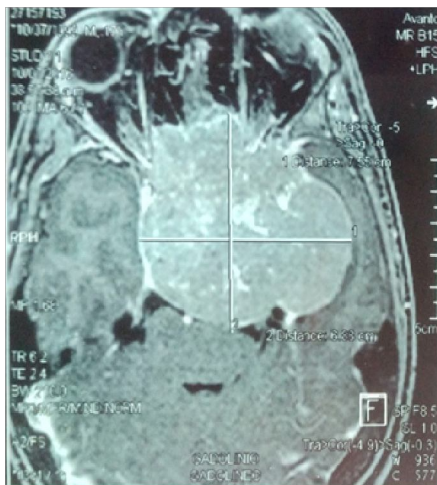


Figura 1. Corte transversal de encéfalo, imagen ponderada en T1, posterior a administración de contraste intravenoso. Se aprecia lesión ocupante de espacio, sólida, multilobulada, condiciona efecto compresivo sobre nervio óptico, lóbulo temporal y mesencéfalo izquierdo. Su tamaño permite categorizarla como adenoma gigante de hipófisis.

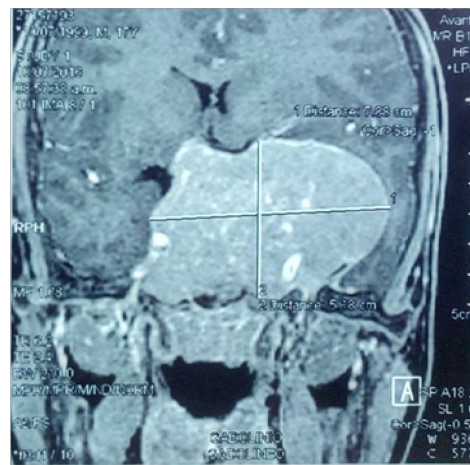


Figura 2. Corte coronal revela que la lesión se extiende a seno esfenoidal y en dirección cefálica, predominio izquierdo, compromete ambos senos cavernosos, por involucro y desplazamiento de arterias carótidas intracavernosas.

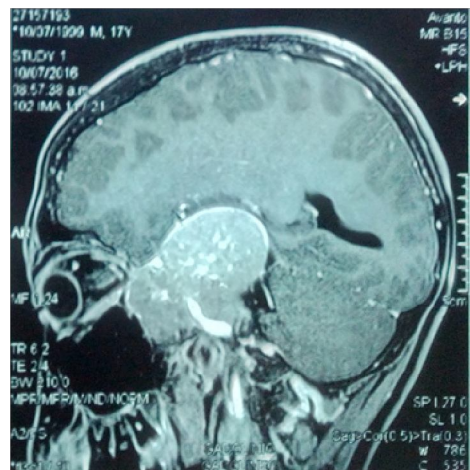


Figura 3. Corte sagital de la lesión hipofisaria que presenta algunas áreas de hemorragia en su interior, comportamiento isoíntenso, impregnación heterogénea de contraste paramagnético.

DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios secretores de tirotrópina son neoplasias poco comunes, que suman aproximadamente 1% de todos los adenomas hipofisarios y usualmente aparecen como macroadenomas⁷. El primer paciente

con hipertiroidismo secundario a TSHoma fue diagnosticado por medidas de niveles séricos de TSH en 1960⁸. En años recientes, se incrementó el reporte de TSHoma debido a cuantificación de los niveles de TSH por métodos inmunométricos ultrasensibles⁹. La prevalencia de TSHomas se ha estimado en 0,72 casos por cada 100.000 personas (hombres: 0,48; mujeres: 0,95), cifra que comparada con la prevalencia de todos los adenomas, 75,67 por cada 100.000 personas (hombres: 46,25; mujeres: 104,75)⁶, resulta ser muy baja. En Venezuela se desconoce la prevalencia de esta patología.

Desde el punto de vista histológico, los TSHomas están compuestos de células cromofóbicas y son positivas para la fracción β y la subunidad α (TSH β y α SU) por inmunohistoquímica¹⁰, y 55% de ellas también demuestran expresión plurihormonal (GH y/o PRL)¹¹. Ellos frecuentemente exhiben fibrosis estromal. Los adenomas tirotrópicos silentes son a menudo macroadenomas en pacientes eutiroideos clínica y bioquímicamente, representando más de un tercio de los casos^{12,13}, y expresan Pit-1 y GATA-2 además de TSH, en más del 20% de las células tumorales. La proteína Pit-1, la cual es un factor de transcripción cuya presencia es requerida in útero para el desarrollo normal de las células somatotropas que producen GH y PRL, también se requiere para el mantenimiento de la expresión normal de GH, PRL, y TSH después de la diferenciación celular embriológica de las células tirotrópicas, y se ha postulado su rol en el desarrollo de los adenomas hipofisarios co-secretorios¹⁴.

Los pacientes que se presentan en estado hipertiroidico exhiben hormonas tiroideas elevadas en presencia de niveles no suprimidos de TSH, debido a la secreción autónoma e inapropiada de TSH, y por tanto, falla en la retroalimentación negativa de la hormona tiroidea^{1,15}.

Varios pacientes con TSHoma no tratados han sido descritos como clínicamente eutiroideos⁹, sin embargo, más de la mitad de los casos de TSHomas se presentan con síntomas claros de tirotoxicosis, y con frecuencia son diagnosticados erróneamente como hipertiroidismo primario. Ambos tipos

de pacientes, los portadores de TSHomas y aquellos con hipertiroidismo primario, pueden tener síntomas de tirotoxicosis y agrandamiento difuso de la glándula tiroidea, pero los TSHomas usualmente se presentan con síntomas leves^{16,17}, diferente a la clínica exhibida por nuestro paciente, quien presentó manifestaciones severas de tirotoxicosis, incluyendo pérdida importante de peso.

Un estudio desarrollado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos¹⁸ encontró en una serie de 25 pacientes con TSHomas, 3 pacientes (12%) asintomáticos y 22 (78%) con síntomas leves o severos de tirotoxicosis; la mayoría se presentaron como macroadenomas. Mientras que los microadenomas en pacientes asintomáticos son detectados incidentalmente en pruebas sanguíneas de rutina, los macroadenomas suelen diagnosticarse durante la realización de estudios de imagen de hipófisis solicitados para aclarar la etiología de síntomas compresivos que incluyen cefalea y defectos visuales¹⁷. Por esta razón ellos son llamados TSHomas silentes. Los TSHomas pueden producir TSH activa o inactiva biológicamente³. Según la clasificación de Hardy, los adenomas pituitarios mayores de 4 cm de diámetro se denominan adenomas gigantes¹⁹, como el de nuestro paciente, quien a los 6 meses de su primera consulta experimentó cefalea hemicraneana izquierda y disminución de agudeza visual izquierda, que se relaciona con los hallazgos en resonancia magnética de un macroadenoma gigante con tamaño de 7 x 8 x 5 cm, que comprometía ambos senos cavernosos y producía efecto compresivo sobre vía óptica, parénquima cerebral temporal izquierdo y mesencéfalo.

Por otra parte, en un grupo de pacientes evaluados con TSHomas, 71% mostró sólo hipersecreción de TSH y 29% hipersecreción de otras hormonas pituitarias. La hormona más común co-secretada fue la GH en 16%, PRL en 11%, FSH y LH en 1,4% de los casos²⁰. Los adenomas que secretan TSH y GH son reportados raramente²¹. De modo similar al caso publicado por Kiatpanabhikul y col²², en nuestro paciente los signos clínicos de tirotoxicosis fueron prominentes (palpitaciones,

diaforesis, pérdida de peso, etc.). También estaba presente el crecimiento acral acompañado desde el punto de vista bioquímico con nivel elevado de GH (el valor de IGF -1 no fue cuantificado por limitaciones económicas), lo cual contrasta con los casos publicados por Berker y col²³ y Johnston y col²⁴, en los cuales a pesar de niveles elevados de GH e IGF-1, no había rasgos clínicos de acromegalia, lo cual se puede deber a baja actividad biológica de la GH secretada tal como ha sido reportado previamente en somatotropinomas silentes²⁵, o a que, a pesar de que el adenoma estaba presente desde hace tiempo, la producción de GH excesiva por el adenoma podría haber sido un fenómeno reciente²⁴. En nuestro caso, la presencia de macroadenoma sugiere que la enfermedad no era de comienzo reciente y la secreción de GH ya estaba produciendo sintomatología clínica expresada en hipercrecimiento acral y talla final por encima del potencial genético estimado. Cabe resaltar que la edad de nuestro paciente es de las más jóvenes reportadas en la literatura; la presencia de TSHoma ha sido informada en pacientes con 8 y 13 años de edad^{26,27} aunque no presentaron clínica evidente de hipertiroidismo ni gigantismo.

En cuanto al hallazgo bioquímico de hiperprolactinemia, los niveles de PRL pueden aumentar 3-4 veces por encima del límite normal debido al “efecto de tallo”. Esto puede ser explicado por la interrupción de la regulación inhibitoria de la PRL vía dopamina; la pérdida de la conexión con el hipotálamo debido a la presión sobre el tallo pituitario frecuentemente lleva a elevación de los niveles de PRL, contribuyendo también al hipogonadismo central, mientras que raramente se manifiesta como galactorrea¹, lo cual explicaría la ausencia de la misma en nuestro paciente.

Las guías para el manejo de TSHomas de la Asociación Europea de Tiroides recomiendan la resección quirúrgica como tratamiento de primera línea²⁸. Con respecto al tratamiento médico, los análogos de somatostatina de acción prolongada inducen reducción de la secreción de TSH en la mayoría de los casos, generalmente

con restauración del estado eutiroideo²⁹. Los niveles de hormonas tiroideas circulantes se normalizan en más de 90% de los pacientes con los análogos y el tamaño del bocio también se reduce significativamente en cerca del 30% de los casos. La masa del tumor pituitario se reduce hasta en 40% de los pacientes que usan los análogos y la visión mejora en cerca del 70% de ellos; los agonistas de dopamina tienen resultados mixtos en el tratamiento de TSHomas, con sólo supresión parcial de la secreción de TSH en la mayoría de los casos²⁸. Con respecto al manejo terapéutico del paciente descrito, inicialmente sería sometido a resección transesfenoidal del adenoma, sin embargo por circunstancias perioperatorias la cirugía no se llevó a cabo. Un año después del inicio de los síntomas el paciente consultó a nuestro Servicio de Endocrinología y dada la evidencia de co-secreción de TSH-GH se le indicó octreótide (Sandostatin LAR) 20 mg VIM mensual, iniciándolo previo a la cirugía, además del tratamiento antitiroideo, y aguardando tiempo prudencial para ver su evolución. Lamentablemente el paciente no ha regresado a consulta.

CONCLUSIÓN

Este caso subraya la clínica inusual de un paciente masculino joven, con un adenoma pituitario gigante co-secretor de TSH-GH en quien el hipertiroidismo sintomático y los signos de compresión de la vía visual indujeron su consulta a nuestra Institución. Se enfatiza la importancia de la medición sistemática de GH e IGF-1 en pacientes con adenoma pituitario que consulten inicialmente por signos de hipertiroidismo. La cirugía constituye la terapia de primera elección, sin embargo los análogos de somatostatina son una alternativa a la cirugía en tumores plurihormonales que no puedan ser totalmente resecaos. Este caso estimuló la revisión de la literatura debido a que los TSHomas son una causa extremadamente rara de hipertiroidismo y a la inusual edad de presentación de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract* 2018;24:473-488.
2. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers A. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003;148:433-442.
3. Zemskova MS, Skarulis MC. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and Management of Pituitary Disorders. Humana Press, Louisville: Contemporary Endocrinology; 2008. p. 237-370.
4. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015.
5. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268-4275.
6. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16:545-553.
7. Berker D, Isik S, Aydin Y, Tutuncu Y, Akdemir G, Ozcan HN, Guler S. Thyrotropin Secreting Pituitary Adenoma. *Turk Neurosurg* 2011;21:403-407.
8. Jailer Jw, Holub Da. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med* 1960;28:497-500.
9. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-638.
10. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol* 2008;130:495-507.
11. Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Inada K, Itoh J, Osamura RY. Clinical and immunohistochemical studies on TSH-secreting pituitary adenoma: its multihormonality and expression of Pit-1. *Mod Pathol* 1994;7:893-899.
12. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg* 2014;82:1224-1231.
13. Wang EL, Qian ZR, Yamada S, Rahman MM, Inosita N, Kageji T, Endo H, Kudo E, Sano T. Clinicopathological characterization of TSH-producing adenomas: special reference to TSH-immunoreactive but clinically non-functioning adenomas. *Endocr Pathol* 2009;20:209-220.
14. Simmons DM, Voss JW, Ingraham HA, Holloway JM, Broide RS, Rosenfeld MG Swanson LW. Pituitary cell phenotypes involve cell specific Pit-1 mRNA translation and synergetic interactions with other transcription factors. *Genes Dev* 1990;4:695-711.
15. Kuzu F, Bayraktaroğlu T, Zor F, G N BD, Salihoğlu YS, Kalaycı M. A thyrotropin-secreting macroadenoma with positive growth hormone and prolactin immunostaining: A case report and literature review. *Niger J Clin Pract* 2015;18:693-697.
16. Losa M, Giovanelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Peccoz P. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3084-3090.
17. Laws ER, Vance ML, Jane JA Jr. TSH adenomas. *Pituitary* 2006;9:313-315.
18. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476-486.
19. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969;16:185-217.
20. Felix I, Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Smyth HS. Recurrent plurihormonal bimorphous pituitary adenoma producing growth hormone, thyrotropin, and prolactin. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:66-70.
21. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Amr S, Ballabio M, Bassetti M, Giannattasio G, Spada A, Nissim M, Weintraub BD, Faglia G. Endocrine, biochemical, and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH), and alpha-subunit: Evidence for secretion of TSH with increased bioactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:704-711.
22. Kiatpanabhikul P, Shuangshoti S, Chantra K, Navichareem P, Kingpetch K, Hounngam N, Snaboon T. A case of coexistence of TSH/GH-secreting pituitary tumor and papillary thyroid carcinoma: Challenges in pathogenesis and management. *J Clin Neurosci* 2017;41:78-80.
23. Berker D, Isik S, Aydin Y, Tutuncu Y, Akdemir G, Ozcan HN, Guler S. Thyrotropin secreting pituitary adenoma accompanying a silent somatotropinoma. *Turk Neurosurg* 2011;21:403-407.

24. Johnston PC, Hamrahian AH, Prayson RA, Kennedy L, Weil RJ. Thyrotoxicosis with absence of clinical features of acromegaly in a TSH- and GH-secreting, invasive pituitary macroadenoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015;2015:140070. doi: 10.1530/EDM-14-0070.
25. Yamada S, Aiba T, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, Takada K: Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology. *Neurosurgery* 1993;33:20-27.
26. Nakayama Y, Jinguji S, Kumakura S, Nagasaki K, Natsumeda M, Yoneoka Y, Saito T, Fujii Y. Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)-secretion pituitary adenoma in an 8-year-old boy: case report. *Pituitary* 2012;15:110-115.
27. Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM, Chiumello G, Losa M, Weber G. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs. *Thyroid* 2012;22:1076-1079.
28. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013;2:76-82.
29. van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, Pereira AM, Fliers E, Drent ML. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:395-402.

Índice Acumulado 2018

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1):1-60.

CONTENIDO:

Editorial

CRISIS HUMANITARIA: GENOCIDIO O INCAPACIDAD.

Imperia E. Brajkovich M. Pág: 1-2

Revisiones

CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS Y ADIPOGÉNESIS.

Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil, Melchor Álvarez-Mon, Andreina Fernández-Ramírez.

Pág: 3-11.

Originales

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

Juan P. González-Rivas, María M. Infante-García, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis, Mariflor Vera, Eunice

Ugel, Maritza Duran, Maria Ines Marulanda, Ramfis Nieto-Martínez Pág: 12-20

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

Nelina Ruiz-Fernández, Jhon Jesús, Virgilio Bosch. Pág: 21-33

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

María A. Mejía, Ytala Gil, Olga Quintero, María Cristina D' Avila. Pág: 34-46

Casos Clínicos

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

Oscar E. Molina S, Alejandra Almeida, Victoria de Barriola, Luis A. Ayala, Jesús E. Coll M. Pág: 47-53

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

Ronald Serrano Uribe, Francisco Cammarata-Scalisi, Yajaira Briceño, Gustavo Adolfo Hernández. Pág: 53-60

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(2): 63-146.

CONTENIDO:

Editorial

¿QUÉ TAN POSIBLE ES LA REMISIÓN DE LA DIABETES TIPO 2 SIN CIRUGÍA BARIÁTRICA?

Juan P. González-Rivas Pág: 63-64

Revisiones

ADIPONECTINA, OBESIDAD Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil, Melchor Álvarez-Mon, Andreina Fernández-Ramírez.

Pág: 65-76.

EL CUERPO Y SUS SIGNIFICADOS EN LA OBESIDAD. ARTÍCULO DE REFLEXIÓN.

Coromoto Angarita, Luis Carlos Rodríguez, Yurimay Quintero, Gladys Bastardo, Carmen Iraima Suarez, José Gregorio Rivas, Gabriel Castañeda. Pág: 77-84

Originales

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON RONQUIDOS DURANTE EL SUEÑO.

Eliás Kassisse, Milagros Lozada, Verónica Saavedra, Félix Surga, Desiré Toledo, Alejandra Mata, Luis Gonzalez, Jorge Kassisse. Pág: 85-96

DEPRESIÓN EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO Y SU ASOCIACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL

Maryory Araujo, Sara Alonzo, Mariela Paoli, Alba Jeanette Salas Paredes. Pág: 97-108.

Casos Clínicos

MIOPATÍA TIROTÓXICA MIMETIZANDO UN SÍNDROME DE LAMBERT-EATON CON HIPERPLASIA TÍMICA. REVISIÓN DE UN CASO.

Seilee Hung, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Roald Gómez-Pérez. Pág: 109-122

QUISTE BRANQUIAL COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

María Jesús Segura, Marina Alarcón, Isabel Fernández, José Carlos Vaqué, María del Carmen Azorín, Cristina Fernández, José Antonio Pallas, Félix Checa. Pág: 123-128

RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XVIII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO “60 AÑOS DE FUNDADA”. CARACAS, ABRIL 2017. Pág: 129-144

Rev Venez Endocrinol Metab 2018; 16(3): 135-216

CONTENIDO:

Editorial

Pág: 135-139

Revisiones

SÍNDROME DE TESTÍCULO DISGENÉTICO: FACTORES DESENCADENANTES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Juan P. Ronald Serrano Uribe, Gustavo Hernández Sandoval, Mariangel Abbate León, Darwing Villalta Gómez, Roald Gómez-Pérez. Pág: 141-147

ENDOCRINOLOGÍA DE LA PIEL.

Carolina Martínez, Joaquín Domínguez. Pág: 149-166

Originales

PREVALENCIA DE OBESIDAD, ALTERACIONES DE GLUCEMIA, DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN INDÍGENAS WARAOS. BARRANCAS, VENEZUELA.

José Eduardo Rondón, Irama Cardozo Quintana, Rosa Lacasella, Eduardo Carrillo, Henri Pineda, Sara Brito. Pág: 167-177

DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA: COMPARACIÓN CON DATOS DE 1982 Y ASOCIACIÓN CON CRECIMIENTO, ESTADO NUTRICIONAL Y ESTRATO SOCIOECONÓMICO (ESTUDIO CREDEFAR).

Marisol Teresa Meza-Aldana, Yajaira Briceño, Roald Gómez-Pérez, Yajaira Zerpa, Nolis Camacho, José Luis Martínez, Mariela Paoli. Pág: 179-193

Casos Clínicos

DÉFICIT DE HORMONAS DE CRECIMIENTO ASOCIADO A SÍNDROME DE DANDY-WALKER. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

Ruth M. Salas-Gutiérrez, Francisco Rondón. Pág: 195-202

HIPERTIROIDISMO CENTRAL Y GIGANTISMO SECUNDARIOS A MACROADENOMA PRODUCTOR DE TIROTROPINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Darwing Villalta, Tibisay Miranda, Ronald Serrano. Mariela Paoli. Pág: 203-210

ÍNDICE ACUMULADO. Pág: 211-213

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.