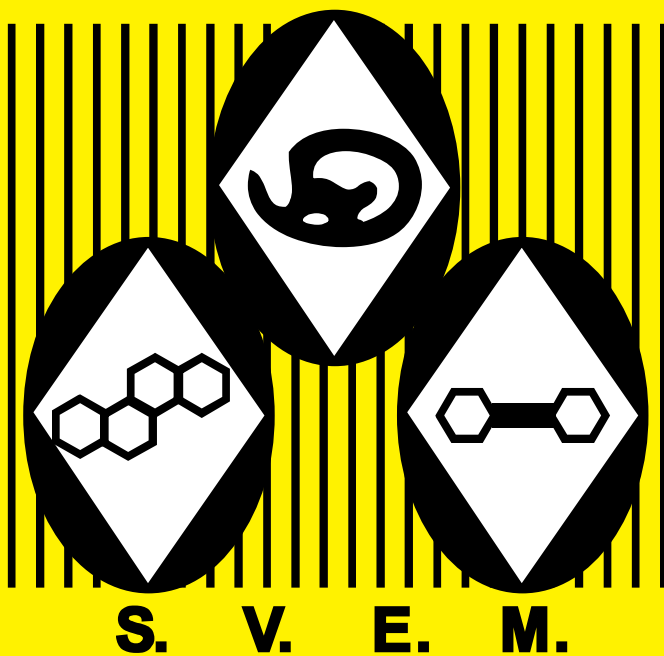


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 18 número 2: Mayo-Agosto 2020 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

EDITORIA 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. *International Clinical Research Center, St Anne's Hospital, Brno, Czech Republic*

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. *International Clinical Research Center, St Anne's Hospital, Brno, Czech Republic*

Dr. Ramfis Nieto. *South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education, Miami VA, Health Care System. GRECC, USA.*

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2018-2020.

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:

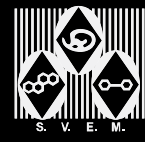
Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

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. 3.600.000 o \$ 20
Precio anual institucional: Bs. 2.700.000 o \$ 15

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

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

Contenido

Editorial

REMISIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 ¿CIRUGÍA BARIÁTRICA VS ESTILO DE VIDA? 43-45
Juan Pablo Gonzalez-Rivas

Revisión

EFFECTO DE LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO Y DE LA PUBERTAD (INDUCIDA CON ESTRÓGENOS O ESPONTÁNEA) SOBRE LA TALLA FINAL ALCANZADA POR NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER 47-56
Roberto Lanes

Originales

PREVALENCIA DE OBESIDAD EN LA REGIÓN CAPITAL DE VENEZUELA. RESULTADOS DEL EVESCAM 57-63
Diana De Oliveira-Gomes, Juan P. González-Rivas, Katherine A. Rosales-Pereira, Leidy De Jesus-Henriques, Rocío Iglesias-Fortes, Eunice Ugel, Maritza Duran, Erik L Dávila Alcalá, María Inés Marulanda, Ramfis Nieto-Martínez

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PIE DIABÉTICO 65-79
Oriana Calles, Miguel Sánchez, Tibusay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli

Casos Clínicos

PSEUDO-PUBERTAD PRECOZ DEBIDA A QUISTES FOLICULARES OVÁRICOS AUTÓNOMOS BILATERALES 81-86
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES 87-89

Contents

Editorial

TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION: BARIATRIC SURGERY VS LIFESTYLE? 43-45

Juan Pablo Gonzalez-Rivas

Review

EFFECT OF GROWTH HORMONE THERAPY AND OF EITHER ESTROGEN INDUCED PUBERTY OR SPONTANEOUS PUBERTY OVER THE FINAL HEIGHT REACHED BY GIRLS WITH TURNER SYNDROME 47-56

Roberto Lanes

Originals

PREVALENCE OF OBESITY IN THE CAPITAL REGION OF VENEZUELA. EVESCAM RESULTS 57-63

Diana De Oliveira-Gomes, Juan P. González-Rivas, Katherine A. Rosales-Pereira, Leidy De Jesus-Henriques, Rocío Iglesias-Fortes, Eunice Ugel, Maritza Duran, Erik L Dávila Alcalá, María Inés Marulanda, Ramfis Nieto-Martínez

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT 65-79

Oriana Calles, Miguel Sánchez, Tibusay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli

Clinical Cases

PSEUDO-PUBERTY DUE TO BILATERAL AUTONOMOUS OVARIAN FOLLICULAR CYSTS 81-86

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

INSTRUCTIONS TO AUTHORS 87-89

REMISIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 ¿CIRUGÍA BARIÁTRICA VS ESTILO DE VIDA?

Dr. Juan Pablo Gonzalez-Rivas^{1,2}

¹International Clinical Research Center (ICRC), St Anne's University Hospital (FNUSA), Czech Republic. ²Department of Global Health and Population | Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, US.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 43-45

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una condición prevenible que está causando una pesada carga a los sistemas de salud globalmente. El Atlas de 2019 de la Federación Internacional de Diabetes reporta que la prevalencia global de diabetes en adultos alcanzó 9,3%, representando 463 millones de casos, y se espera que aumente un 51% para el 2045 con 700 millones de casos¹. El número de muertes asociadas a la diabetes fue de 4,2 millones para 2019 y los costos de salud alcanzaron los 760 mil millones de dólares americanos¹.

El desarrollo de la DM2 está estrechamente relacionado con la presencia de sobrepeso y obesidad. El manejo del sobrepeso/obesidad impone severas barreras que limitan su éxito. Los términos sobrepeso y obesidad están asociados a estigmas sociales e inercia por parte de médicos y pacientes para la ejecución de cambios en los individuos en riesgo, permitiendo el avance a sus complicaciones. Similarmente, la prediabetes es un término asociado con falta de conocimiento por parte de los pacientes y falta de acciones efectivas por parte de los médicos. Basados en datos del CDC en Estados Unidos, 8,4 de cada 10 casos de prediabetes desconocen su condición². Esto representa un grupo de muy alto riesgo para desarrollar DM2. Con el objetivo de resolver estos problemas, el Colegio Americano de Endocrinólogos Clínicos propuso la definición

Enfermedad Crónica con Base Cardiometabólica (CMBCD – Cardiometabolic-Based Chronic Disease)³ que engloba dos nuevos conceptos, Enfermedad Crónica Basada en Adiposidad (ABCD – Adiposity-Based Chronic Disease)⁴ y Enfermedad Crónica Basada en Disglucemia (DBCD – Dysglycemia-Based Chronic Disease)⁵, con la intención de optimizar el diagnóstico, estratificación y manejo oportuno del síndrome cardiometabólico³.

En sujetos con prediabetes (DBCD estadio 2), la clave para prevenir o retrasar la aparición de DM2 es la reducción de peso. De igual forma, en sujetos con DM2, la clave para lograr remisión es la reducción de peso. En el estudio DiRECT⁶, un programa intensivo de estilo de vida enfocado en reducción de peso implementando dieta líquida de 800 kcal durante 3 a 5 meses, se demostró que la remisión de la DM2 al año y los 2 años, estuvo directamente relacionada con la pérdida de peso alcanzada. En el primer año, en aquellos que aumentaron de peso la remisión fue 0%, entre los que perdieron 0-5 kg la remisión fue de 7%, entre 5-10 kg fue de 34%, entre 10-15 kg fue de 57%, y en aquellos con más de 15 kg perdidos la remisión fue de 86%⁶. A los dos años, aquellos que mantuvieron una pérdida de peso de al menos 10 kg, el 64% mantuvo remisión⁷. Comparando ambos grupos, el porcentaje de remisión a los dos años se mantuvo en 36% de los participantes del grupo de intervención y 3%

Artículo recibido en: Abril 2020. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2020.

Dirigir correspondencia a: Juan Pablo González-Rivas. **Email:** juan.gonzalez@fnusa.cz

en aquellos con cuidado estándar⁷. En el estudio Look AHEAD⁸, el cual consistió en un programa intensivo de estilo de vida comparado con cuidado estándar en sujetos con DM2 para determinar si la reducción de peso reduce la morbimortalidad en estos pacientes, la remisión de DM2 fue 9,2% en el primer año y 3,5% en el cuarto año, en el grupo de intervención, comparado con 1,7% y 0,5% en el grupo estándar, respectivamente⁸. La mayor probabilidad de remisión durante el primer año estuvo asociada a menos años de historia de diabetes (21,2%), más de 6,5% de peso perdido (16,4%) o mejora de la condición física (15,6%)⁸. A diferencia del estudio DiRECT, el estudio Look AHEAD no estuvo enfocado en remisión de DM2, y al comparar ambos estudios el porcentaje de remisión de los grupos de intervención al final del segundo año fue, en el estudio DiRECT 36%⁷ y en el estudio Look AHEAD 9,2%⁸, este último representa un 25% de lo alcanzado en el DiRECT.

En un estudio publicado en el Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism titulado “Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial”, Courcoulas y col⁹. describen un interesante trial aleatorizado controlado que tenía como objetivo comparar la remisión de DM2 siguiendo tratamientos quirúrgicos o no quirúrgicos. Sesenta y un participantes fueron aleatoriamente asignados para recibir cirugía bariátrica (Bypass gástrico en Y de Roux o banda gástrica laparoscópica ajustable) o un programa de estilo de vida de pérdida intensiva de peso durante un año. Ambos grupos fueron seguidos durante 4 años. Como era de esperar, al final del quinto año los sujetos con intervenciones quirúrgicas redujeron mayor cantidad de peso que el grupo de estilo de vida, Y de Roux -24,9 kg, banda gástrica -12,6 kg, y estilo de vida -4,5 kg ($p < 0,001$), igualmente, la remisión de DM2 fue significativamente mayor en estos grupos, Y de Roux 60%, 45% y 30%, al primer, segundo y quinto año, respectivamente, banda gástrica 29%, 29% y 19%, respectivamente, y estilo de vida 0%, 0% y 0%, respectivamente⁹. No hubo significativas complicaciones en los diferentes grupos, demostrando la seguridad de las intervenciones. Los autores no explican la

causa de la falta de remisión del grupo de estilo de vida a pesar de una discreta reducción de peso. En este estudio la intervención de estilo de vida fue basada en el programa Look AHEAD, la cual fue una limitación descrita por los autores y evidente a la hora de hacer comparaciones de efectividad.

Los hallazgos reportados por Courcoulas y col⁹, más que comparar de forma justa la cirugía bariátrica contra los cambios de estilo de vida en pacientes con DM2, refuerza el concepto de que las intervenciones basadas en reducción intensiva de peso son las estrategias más efectivas para remitir la DM2, y hasta ahora, la cirugía bariátrica es la forma más efectiva de reducción de peso. Sin embargo, la cirugía bariátrica no es una alternativa factible ni aceptada para todos los casos. Es necesario innovar estrategias que permitan intensivas reducciones de peso de forma aceptable, apropiada y que se puedan escalar a varios niveles. La pérdida de peso con dieta líquida en el estudio DiRECT demostró ser efectiva luego de dos años de intervención, actualmente este estudio se está escalando a nivel poblacional con más de 5000 pacientes en el Reino Unido y Escocia (https://www.diabetes.org.uk/about_us/news/nhs-type2-remission-pilot), sin embargo, la dieta líquida tampoco es ampliamente aceptada como una estrategia para reducción de peso. Alimentos sintéticos sólidos con niveles bajos de calorías (800 kcal/día) han demostrado ser efectivos y bien aceptados para reducir de peso y prevenir o retrasar la DM2¹⁰, sin embargo, el costo relacionado con esta alternativa es elevado y no está disponible globalmente.

La pesada carga que impone globalmente la obesidad y DM2, ahora llamadas en el modelo de enfermedad crónica ABCD y DBCD, demandan la innovación de nuevas estrategias que permitan intervenir efectivamente a los sujetos en riesgo en cada etapa de la CMBCD. Mientras tanto, en la práctica clínica diaria, una apropiada y oportuna identificación, estratificación e intensivo manejo y seguimiento son las mejores estrategias que podemos emplear.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas Ninth Edition 2019. Accessed on Feb 5, 2020. Available online <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
2. National Diabetes Statistics Report. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accessed on Jan 15, 2020. Available online: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/prevalence.html>.
3. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:525-538.
4. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endoc Pract* 2017;23:372-378.
5. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, addressing knowledge and clinical practice gaps: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:539-555.
6. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)* 2018;391:541-551.
7. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-355.
8. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, Pownall HJ, Johnson KC, Safford MM, Kitabchi AE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *Jama* 2012;308:2489-2496.
9. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, DeLany JP, Lang W, PUNCHAI S, Gourash W, Jakicic JM. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:866-876.
10. Christensen P, Meinert Larsen T, Westerterp-Plantenga M, Macdonald I, Martinez JA. Men and women respond differently to rapid weight loss: metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2840-2851.

EFFECTO DE LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO Y DE LA PUBERTAD (INDUCIDA CON ESTRÓGENOS O ESPONTÁNEA) SOBRE LA TALLA FINAL ALCANZADA POR NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER

Roberto Lanes

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 47-56

RESUMEN

El síndrome de Turner es una entidad clínica que resulta de una pérdida parcial o total del segundo cromosoma sexual. Este trastorno es una de las anomalías cromosómicas humanas más comunes, con una incidencia de aproximadamente 1:2500 nacimientos vivos femeninos. La severidad de este síndrome puede variar y las manifestaciones clínicas incluyen por lo general una talla baja e insuficiencia gonadal. En esta revisión se describen las posibles causas de la baja talla en el síndrome de Turner y la eficacia de la terapia con hormona de crecimiento, a diferentes dosis y edades, sobre la velocidad de crecimiento y la talla final de estas niñas. Se revisa también la incidencia, el cariotipo y la cronología de la pubertad espontánea en este síndrome y el efecto que una pubertad inducida con estrógenos o espontánea tienen sobre la talla final alcanzada. Se mencionan además, las diferentes preparaciones estrogénicas, su vía de administración y efectividad a lo largo del tiempo.

Palabras clave: Síndrome de Turner; hormona de crecimiento; pubertad; talla final

EFFECT OF GROWTH HORMONE THERAPY AND OF EITHER ESTROGEN INDUCED PUBERTY OR SPONTANEOUS PUBERTY OVER THE FINAL HEIGHT REACHED BY GIRLS WITH TURNER SYNDROME

ABSTRACT

Turner syndrome is a clinical entity, which results from the partial or total loss of the second sexual chromosome. It has an incidence of approximately 1:2500 live female births. The severity of this syndrome may vary and generally includes short stature and gonadal insufficiency. In this revision, we briefly discuss the different causes for short stature in Turner syndrome and the efficacy of growth hormone therapy at different dosages and ages on the growth velocity and final height of these girls. We also review the incidence, karyotype, and chronology of spontaneous puberty in this syndrome and the effect that estrogen induced puberty or spontaneous puberty have on the final height reached by girls with Turner syndrome. We also discuss the different estrogen preparations used, their effectiveness and their routes of administration over time.

Keywords: Turner Syndrome; growth hormone; puberty; final height.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es una entidad clínica que resulta de una pérdida parcial o total del segundo cromosoma sexual. La severidad de este síndrome puede variar y las manifestaciones clínicas incluyen talla baja, disgenesia gonadal, a menudo con estigmas dismórficos y anomalías urinarias, cardiovasculares, esqueléticas y endocrinas^{1,2}.

Este trastorno es una de las anomalías cromosómicas humanas más comunes, con una incidencia de aproximadamente 1:2500 nacimientos vivos femeninos³. Es una anomalía cromosómica fetal aun más común, y se ha estimado que sobre 99% de los fetos con un cariotipo 45,X son abortados espontáneamente, típicamente en el primer trimestre del embarazo. En consecuencia, solo fetos con las formas más leves del ST son viables y resultan en nacimientos vivos. Algunos casos se pueden detectar a temprana edad, especialmente aquellos con un cariotipo 45,X, en los cuales, las alteraciones dismórficas o cardíacas pueden sugerir un ST. Sin embargo, a menudo el diagnóstico de ST puede retrasarse hasta la niñez, cuando una evaluación por talla baja puede sugerir el diagnóstico o hasta la adolescencia cuando la combinación de talla baja y retraso puberal sugieren la posibilidad de ST, o en algunos casos, desafortunadamente, hasta la adultez, cuando una evaluación por infertilidad o amenorrea determina el diagnóstico correcto. En 40-60% de los casos la anomalía es una monosomía 45,X, pero se han detectado una variedad de otras anomalías cromosómicas incluyendo mosaicismos, deleciones Xp o Xq e isocromosomas del brazo largo del cromosoma X. Una línea celular con un cromosoma Y también puede presentarse en 5% de los casos¹.

Virtualmente todas las niñas con ST presentan alteraciones del crecimiento y son tratadas con hormona de crecimiento (HC), si está disponible, para acelerar su velocidad de crecimiento y aumentar su talla final. Adicionalmente, la mayoría de ellas presentan insuficiencia gonadal y requieren de tratamiento sustitutivo estrogénico

para completar la pubertad y obtener los efectos beneficiosos de los estrogénos sobre hueso, el sistema cardiovascular, útero y otros tejidos estrogénos-sensibles.

TALLA BAJA EN EL ST

La talla baja es la manifestación clínica más común del ST. El retardo del crecimiento intrauterino, seguido por alteraciones en el crecimiento durante la niñez (Figura 1) y la ausencia del estirón puberal, resultan en una talla final aproximadamente 20 cm por debajo de la población femenina normal. La talla de una niña promedio con ST se encuentra debajo del quinto percentil para la edad a los 1,5 años^{4,5}.

Etiología de la Talla Baja

La etiología del retardo del crecimiento en el ST no es bien conocida. Existen resultados contradictorios acerca de la secreción espontánea de la HC en el ST. Ross y col⁶ reportaron una secreción normal de HC hasta la edad de 9 años en niñas con ST, edad tras la cual esta secreción se encontró por debajo del de niñas normales. Sin embargo, en un estudio de 74 niñas prepuberales con ST, Albertsson-Wikland y Rosberg⁷ encontraron concentraciones plasmáticas de HC menores a las de un grupo control de niñas prepuberales de talla normal. Lanes y col⁸ reportaron una secreción disminuida de HC en niñas de edad puberal con ST, tanto en lo que se refiere a la secreción espontánea nocturna, como al área debajo de la curva y al número de picos nocturnos de HC (Tabla 1). Si bien, la concentración de IGF1 en niñas con ST de 0-5 años de edad fue similar a la de niñas controles, ya para una edad de 6-10 años esta era significativamente menor a la de los controles y disminuyó aun más entre los 11-14 años⁶. Una resistencia periférica al IGF1 también es posible. Además de la bien conocida insuficiencia estrogénica del ST, una secreción defectuosa de andrógenos ha sido sugerida como un componente del retardo de crecimiento en esta entidad. Hoy en día se considera que una haploinsuficiencia del gen SHOX contribuye más a las alteraciones de crecimiento en el ST que una alteración del eje hormona de crecimiento-IGF1⁹.

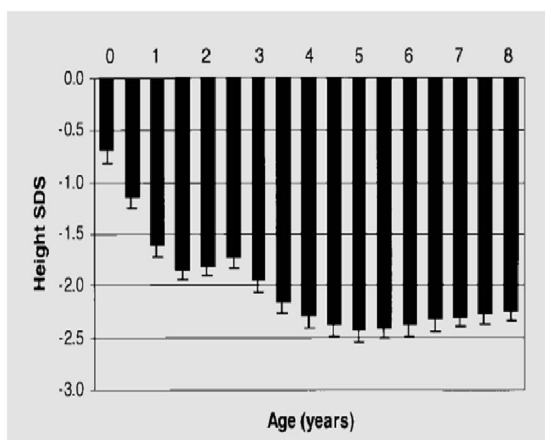


Figura 1. SDS de altura en niñas con síndrome de Turner de 0-8 años de edad. Tomada de la referencia 5.

Tratamiento de la talla baja con HC

Aun cuando la HC ha sido utilizada para mejorar la talla final de pacientes con ST por décadas, la respuesta a la HC es variable y depende del protocolo utilizado. La mayoría de los estudios han demostrado que la talla final se puede mejorar

si la terapia con HC es comenzada a temprana edad y si la terapia estrógenica es retardada. Dos estudios recientes^{10,11} han demostrado que la altura al comienzo de la HC (mientras más alta, mejor), la edad al comienzo de la terapia (mientras más joven, mejor), la respuesta a la HC (mientras mayor la dosis, mejor) y la edad al comienzo de la pubertad (mientras mayor, mejor) determinan la talla casi final o final de las niñas tratadas con HC.

En un estudio de dos años de duración, randomizado con controles, en el cual la HC fue iniciada entre los 9 meses y los 4 años de edad ($2,0 \pm 1,0$ años de edad), el SDS de altura promedio de las niñas con ST aumentó 1,1 y fue muy similar al de la población normal (-0,3 SDS). Por el contrario, la altura del grupo control de niñas con ST (sin tratamiento) disminuyó en 0,5 SDS, resultando en una diferencia entre la ganancia en altura de los grupos de 1,6 SDS (6,8 cm; Figura 2)¹². Beneficios potenciales del tratamiento temprano con HC en niñas con ST incluyen una disminución en costos, una normalización rápida de la talla, la eliminación de limitaciones físicas relacionadas a

Tabla I. Secreción de la HC en el Síndrome de Turner (Tomada de la referencia 8).

Patient no.	Mean overnight GH ($\mu\text{g/L}$)	Total basal GH output (AUC \pm SD/9 h; U)	Total nocturnal GH pulses	Mean peak nocturnal GH ($\mu\text{g/L}$)
Turner syndrome patients				
1	5.0	266.0	3.0	15.0
2	1.7	95.5	2.0	5.4
3	1.5	80.0	2.0	5.6
4	8.2	477.0	4.0	30.3
5	3.7	211.0	3.0	12.0
6	2.6	156.0	3.0	8.0
7	6.9	267.0	2.0	17.0
8	1.5	90.0	1.0	7.0
9	3.8	233.0	2.0	15.0
10	3.3	178.0	2.0	15.0
Mean \pm SD	3.8 \pm 2.2	205.4 \pm 118.7	2.4 \pm 0.8	13.0 \pm 7.4
Controls	4.5 \pm 2.4	251.4 \pm 122.0	2.9 \pm 0.7	13.2 \pm 3.3

AUC, Area under the curve.

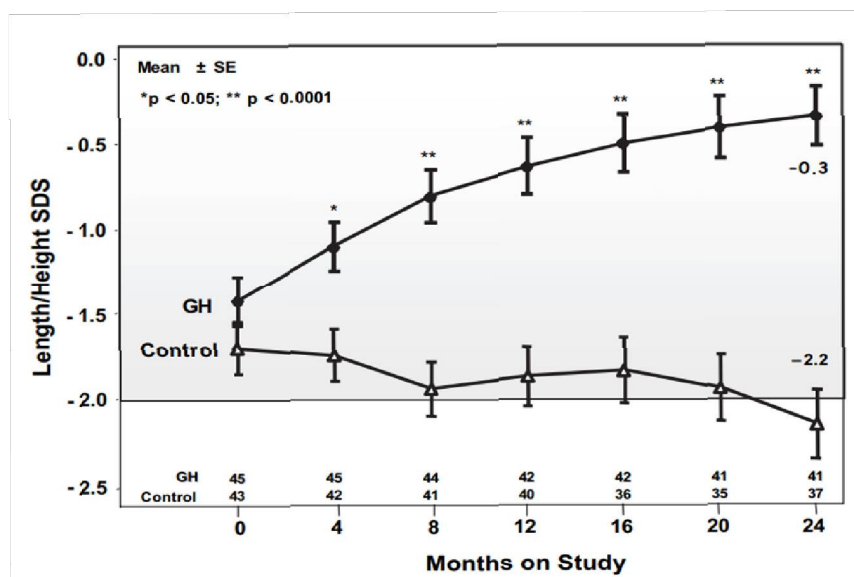


Figura 2. Altura en SDS alcanzada por infantes con ST de 9 meses a 4 años de edad con o sin tratamiento con HC por 2 años. Tomada de la referencia 12.

la baja estatura, un mayor chance de ser tratadas acorde a su edad y la posibilidad de una inducción de la pubertad a una edad normal. Por lo tanto, se recomienda hoy en día que la terapia con HC en niñas con ST sea considerada tan pronto la talla baja sea identificada (una disminución en los percentiles de altura en la curva normal de crecimiento).

Estudios previos han demostrado que la HC acelera la velocidad de crecimiento y aumenta la talla final de niñas con ST. Un estudio randomizado con controles completado en Norteamérica por Rosenfeld y col¹³ concluyó que niñas tratadas con HC por un promedio de 5,7 años alcanzaron una talla final 8,4 cm mayor que la del grupo control, mientras que aquellas que recibieron HC + oxandrolona alcanzaron una talla final 10,3 cm mayor que la de las pacientes controles (Figura 3). Estudios iniciales de Nilsson y col demostraron como la HC en combinación con la oxandrolona oral aceleran la velocidad de crecimiento y la predicción de talla final. Tras 4 años de tratamiento, las niñas en este grupo mejoraron su talla y redujeron la diferencia en talla que existía con sus compañeras. Estudios posteriores de este mismo grupo¹⁴ concluyeron que también la talla final de estas niñas mejoraba significativamente, encontrándose la mejor respuesta en el grupo

de niñas recibiendo HC + oxandrolona, que alcanzaron una talla final promedio de 154,2 cm. Esto fué equivalente a un aumento neto de 8,5 cm sobre la predicción de talla final hecha al comienzo del estudio, y todas las niñas en este grupo alcanzaron una talla final de más de 150 cm. Sin embargo, el grupo que recibió además etinil estradiol desde el comienzo del tratamiento, desaceleró su velocidad de crecimiento después de 1-2 años de terapia, de manera que su talla final fué de 151,1 cm, alcanzando una mejora neta en talla de solo 3 cm. Resultados aun mejores se obtuvieron en el estudio de Sas y col¹⁵ en el cual niñas con ST que recibieron dosis mayores de HC (6 o 8 UI/m²) alcanzaron una talla final mayor que el de las niñas tratadas con una dosis menor de 4 UI/m² (un aumento de 12,5 cm con la dosis menor vs 14,5 o 16 cm con las dosis mayores, tras 7 años de tratamiento).

Las dosis típicas de HC recomendadas para el tratamiento de niñas con ST hoy en día son de 0,375-0,4 mg/Kg/semana de peso administradas en forma subcutánea diaria antes de acostarse. Si el monitoreo de la paciente (cada 3-4 meses) determina una velocidad de crecimiento lenta, hay que considerar un incumplimiento de la terapia por parte de la paciente u otra patología asociada al ST (como el hipotiroidismo). Se recomienda que el

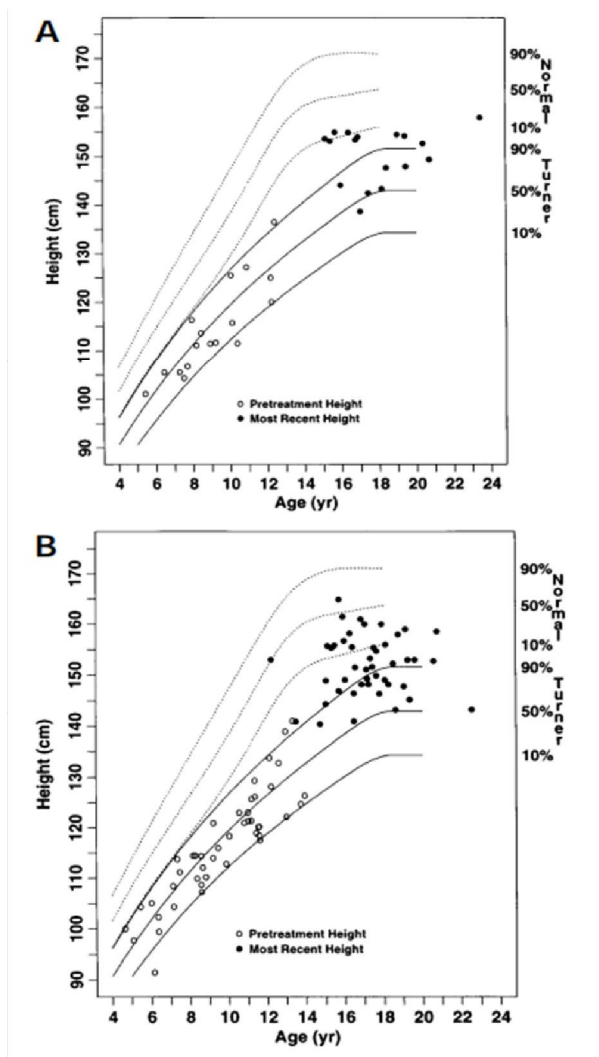


Figura 3. Altura pre-tratamiento y talla final tras terapia con HC (A) o con HC y oxandrolona (B). Tomada de la referencia 13.

tratamiento con HC sea continuado hasta que la paciente alcance una talla final satisfactoria o que su velocidad de crecimiento durante tratamiento se frene a menos de 2 cm/año. La dosis de HC puede además ajustarse basado en la velocidad de crecimiento y/o en los niveles de IGF1 de la paciente durante la terapia. Estudios de Carel y col¹⁶ claramente demostraron una mejor talla final en niñas tratadas con una dosis adaptada al peso o a su superficie corporal, que la obtenida en aquellas que recibieron una dosis fija convencional.

Riesgo relacionado al uso de la HC

Las pacientes y sus familias deben ser informadas

acerca de los riesgos del tratamiento con HC. Un estudio de 5.220 niñas con ST¹⁷ tratadas con HC reveló una incidencia elevada de escoliosis (0,39%), de diabetes (0,19%) y de eventos cardiovasculares severos (0,32%), además de presión intracraneal elevada (0,23%), epífisis femoral capital desplazada (0,24%), pancreatitis (0,06%) y de tumores malignos nuevos (0,11%). No se detectaron efectos adversos sobre la masa y función cardíaca o sobre el diámetro aórtico. Sin embargo, sí se detectó una resistencia a la insulina durante el tratamiento, aunque esta puede disminuir después de discontinuar la HC debido al efecto beneficioso que la HC tiene sobre la masa corporal.

La administración de un esteroide anabolizante no aromatizable, como la oxandrolona, a una dosis de <0,05 mg/Kg/día, junto a la HC puede acelerar la velocidad de crecimiento, sobre todo en niñas con ST mayores a 8-9 años de edad con una talla baja extrema¹⁸. El uso de oxandrolona a dosis mayores puede causar virilización y un posible avance en la maduración osea de estas niñas.

PUBERTAD INDUCIDA vs. ESPONTÁNEA

Incidencia y cariotipo

La incidencia de una pubertad espontánea en el ST es de 5 a 10% y en algunas series más recientes hasta del 20%¹⁹. Lanes y col²⁰ reportaron muy recientemente que un 17,8% de las niñas con pubertad espontánea, cuya pubertad continuó progresando a lo largo del tiempo, presentaron un cariotipo 45,X, mientras que casi la mitad de las niñas con una pubertad espontánea inicial, que posteriormente se estancaba y casi las tres cuartas partes de las pacientes que requirieron de estrógenos desde un comienzo para inducir su pubertad, tenían un cariotipo 45,X. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 522 pacientes con ST de más de 12 años de edad, Pasquino y col²¹ reportaron que 14% de las pacientes con una monosomía X presentaron una pubertad espontánea, mientras que ésta estaba presente en un 32% de pacientes con líneas celulares de

más de un cromosoma X. Estos datos también concuerdan con los de Folsom y col²² que recientemente reportaron que 10 de 53 pacientes con ST (19%) tuvieron una menarquia espontánea y que las niñas con una pubertad espontánea eran más jóvenes y tenían un mayor chance de tener un mosaicismo, que aquellas que requirieron una inducción de la menarquia. Por lo tanto, la presencia de un segundo cromosoma X parece tener una influencia determinante en la aparición de una pubertad espontánea.

También es de interés notar que aunque solo un 16,9% de la población total de niñas con ST presentaba una pubertad espontánea antes del año 1995, este número de pacientes había aumentado a 30% para el año 2010²⁰. Esto puede deberse, tal y como fué sugerido por Pasquino y col²¹ a un diagnóstico temprano en niñas con talla baja con stigmata leve o no presente, y en nuestro caso, a una inclusión mayor de niñas con mosaicismo en la base de datos de KIGS en los últimos años²⁰.

Cronología de la pubertad

En el estudio de Lanes y col²⁰, niñas con ST y una pubertad espontánea entraron en pubertad 2 años más tarde que una población norteamericana control de niñas blancas²³ (un promedio de 12 vs. 10,3 años), aunque su menarquia fué menos retrasada (un promedio de 13,8 vs 12,7 años). En niñas que requirieron de estrógenos para inducir su pubertad o para mantener la misma, el desarrollo puberal fué aún más tardío, con un desarrollo mamario a los 13,4 años y una menarquia a los 15,2 años de edad. El tiempo promedio entre el comienzo de la pubertad y la menarquia fue de 1,2 años en las niñas con ST y una pubertad espontánea, de 1,8 años en las niñas que requirieron inducción de su pubertad o mantenimiento de la misma y de 2,4 años en la población control. La disminución marcada en el período de tiempo entre el comienzo de la pubertad y la menstruación en niñas con ST y una pubertad espontánea no es de extrañar, dado los hallazgos de estudios previos que demostraron una disminución de estos intervalos en niñas de poblaciones generales sanas con una pubertad tardía. Marti-Henneberg y Vizmanos reportaron en 1997 que niñas que comienzan su pubertad

a los 12 años de edad tardaron un promedio de 1,44 años en alcanzar la menarquia, mientras que aquellas que comenzaron su pubertad a los 13 años promediaron solo 0,65 años hasta su menarquia²⁴. Recientemente, German y col²⁵ también demostraron una relación significativa entre la edad de la telarquia y el tempo puberal ($r = 0.23$, $p < 0.001$). Mayor investigación será necesaria para dilucidar los mecanismos que expliquen este fenómeno.

Efecto de la edad de la pubertad sobre la talla final

Una serie de estudios previos han evaluado el efecto de la edad de inducción de la pubertad sobre la talla final alcanzada por niñas con ST. Chernausek y col²⁶ reportaron que aquellas pacientes cuya pubertad fué inducida tardíamente (a una edad de 15 años) alcanzaron una talla final 3,3 cm mayor que la alcanzada en niñas cuya pubertad fué inducida a edad más temprana (12 años de edad) (Figura 4). Sin embargo, otros estudios no han encontrado que la edad de inducción de la pubertad afecte la talla final de niñas con ST^{27,29}. Un estudio randomizado reciente que evaluó el efecto de la inducción de la pubertad a temprana edad (12-12,9 años) o más tardíamente (14-14,9 años), demostró que la terapia sustitutiva a una edad temprana con dosis muy bajas de estrógenos permite una feminización a edad apropiada y no interfiere sobre la talla final alcanzada con HC²⁷. Otro estudio doble ciego, randomizado con controles evaluó como optimizar la terapia estrogénica y demostró que combinando una dosis ultra baja de estrógenos con HC en la niñez puede contribuir a mejorar el crecimiento y al mismo tiempo lograr que la paciente se beneficie de otros efectos positivos potenciales asociados al uso temprano de los estrógenos²⁸.

Esto sugeriría que niñas con una pubertad espontánea podrían presentar un fenotipo más leve e intrínsecamente tener un potencial de crecimiento mayor. Además, podrían haber secretado espontáneamente pequeñas cantidades de estrógenos en el período prepuberal. Lanes y col determinaron que en niñas con una pubertad espontánea la velocidad de crecimiento tendía

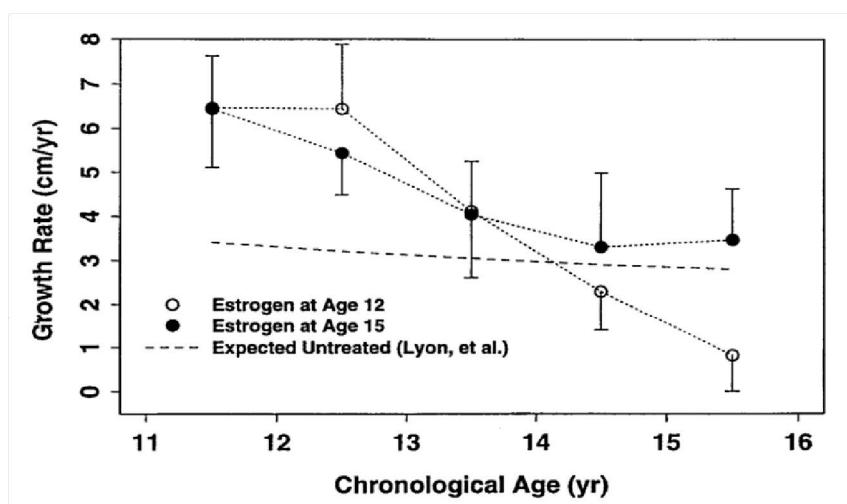


Figura 4. Efecto de la edad de inducción de la pubertad sobre la velocidad de crecimiento en niñas con ST tratadas con HC. Tomada de la referencia 26.

a ser mayor que en aquellas que requerían de una inducción de la pubertad. Este efecto es probablemente multifactorial. Sin embargo, aunque las niñas con pubertad espontánea tendían a crecer un poco más durante la pubertad que aquellas cuya pubertad fue inducida, o que requerían de estrógenos para el mantenimiento de la pubertad, este crecimiento no fue suficiente como para producir una diferencia significativa en el SDS de altura o talla casi final, de manera que el SDS de altura antes y después de la pubertad no cambió significativamente (Figura 5)²⁰. Estos resultados coinciden con los de Massa y col²⁷. Se puede por lo tanto concluir que si se quiere lograr un aumento en SDS de altura con el tratamiento con HC, este debe obtenerse más que nada antes de alcanzar la pubertad.

Estrógenos orales vs transdérmicos

Datos del estudio retrospectivo Francés¹¹ sugieren que una pubertad inducida con estrógenos transdérmicos permite alcanzar una talla final significativamente mayor que la obtenida con el uso de otros estrógenos, incluyendo el estradiol oral. En contraste, 2 estudios^{30,31}, uno de ellos randomizado con controles, que evaluó si el estradiol transdérmico tenía un efecto diferente al del estradiol oral sobre un rango de mediciones, no encontraron diferencias en las velocidades

de crecimiento; estos estudios incluyeron, sin embargo, un número pequeño de sujetos. En su estudio, Lanes y col²⁰ no encontraron que niñas con ST crecieran mejor con estradiol transdérmico que con estradiol oral. Más bien, encontraron que el crecimiento puberal fue mayor en el grupo oral que en el transdérmico. Pero de nuevo, este análisis fue complicado por el pequeño número de pacientes en el grupo transdérmico (n = 43), la dosis mayor de HC usada en este grupo (0,34 vs 0,3 mg/Kg/semana) y el hecho inesperado de que niñas recibiendo estradiol transdérmico tuvieran un crecimiento prepuberal mejor que el de aquellas recibiendo estrógenos orales. A pesar de patrones de absorción y niveles plasmáticos diferentes, no se encontraron mayores diferencias en talla casi final entre niñas tratadas con distintas formulaciones de estrógenos, aun cuando estos fueran administrados por diferentes vías. Esto puede deberse al hecho de que el promedio potencial máximo de crecimiento de aproximadamente 7 cm se obtiene en un período relativamente corto tras el inicio de tratamiento con HC. El crecimiento mayor con HC en el ST ocurre en el período prepuberal y este efecto se mantiene, pero generalmente no aumenta más, hasta alcanzar talla casi final. Aún más, Lazar y col³⁰ demostraron en niñas normales, que la manipulación farmacológica de la pubertad después de los 8 años de edad tiene poco o ningún efecto sobre la talla final y en el estudio de Lanes

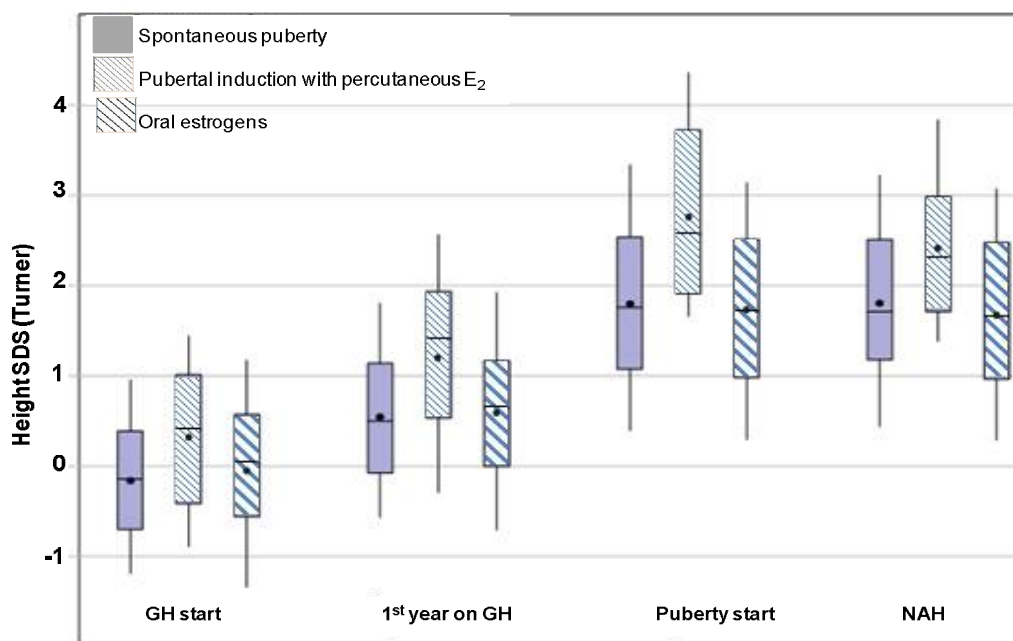


Figura 5. Comparación de la talla en diversos momentos claves en niñas con ST y una pubertad inducida o espontánea recibiendo estrógenos percutáneos u orales. SDS para altura reportados utilizando las curvas para ST. Tomada de la referencia 20.

y col²⁰ la terapia estrogénica (o una pubertad fisiológica) ocurrió mucho después de los 8 años.

Una variedad de preparaciones estrogénicas fue utilizada por los investigadores KIGS²⁰. La preparación estrogénica más comúnmente recetada antes del año 1995 fue el etinil estradiol oral. Sin embargo, a partir del año 2000 el estradiol oral se convirtió en el estrógeno de preferencia. Es de notar que el porcentaje de pacientes en tratamiento con estrógenos conjugados, al igual que con E2 transdérmico u oral aumentó a través de los años. El porcentaje relativamente grande de niñas que recibieron estrógenos conjugados en este estudio probablemente refleja el número creciente de pacientes norteamericanas incluidas en la base de datos de KIGS, ya que un mayor número de niñas recibieron estrógenos conjugados en los Estados Unidos que en Europa. Actualmente no se recomienda el uso de estrógenos conjugados, pues ellos contienen hormonas equinas no producidas por humanos y pueden tener efectos perjudiciales sobre factores de coagulación, marcadores inflamatorios y lípidos²⁰.

Los diversos estrógenos utilizados, con sus diferentes vías de administración afectan de manera diversa a factores de coagulación, marcadores inflamatorios, lípidos, la maduración uterina y la maduración ósea, como ha sido claramente establecido en mujeres postmenopáusicas, pero no así en adolescentes con ST. Torres-Santiago y col³¹ demostraron que la administración transdérmica de 17beta E2 resultaba en concentraciones de E2, estrona y bioestrógeno más parecidas al patrón fisiológico que el obtenido con la administración de 17beta estradiol oral. Resultaba además, en una mayor supresión de LH/FSH, pero en concentraciones similares de IGF1 y de lípidos. Por su lado, Nabham y col³² reportaron que el estradiol transdérmico fue más efectivo en obtener un aumento de la densidad mineral y el contenido mineral óseo y en la inducción de una maduración uterina más rápida (largo, diámetro y grosor) que los estrógenos orales.

CONCLUSIÓN

De esta revisión se concluye que virtualmente

todas las niñas con ST presentan alteraciones del crecimiento y deberían ser tratadas con HC para acelerar su velocidad de crecimiento y aumentar su talla final. La altura al comienzo de la HC (mientras más alta, mejor), la edad al comienzo de la terapia (mientras más joven, mejor) y la respuesta a la HC (mientras mayor la dosis, mejor) influyen en la talla final de las niñas tratadas con HC. El crecimiento mayor al administrar HC ocurre en el período prepuberal y la manipulación farmacológica después de comenzar la pubertad tiene poco efecto sobre la talla final.

La mayoría de las niñas con ST presentan insuficiencia gonadal y requieren de tratamiento sustitutivo estrogénico para completar la pubertad. Sin embargo, aun no está claro si la edad de inducción de la pubertad afecta su talla final. Niñas tratadas con distintas formulaciones de estrógenos, administradas por vía oral o transdérmica, no presentan mayor diferencia en su talla final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez-Nava F, Soto M, Sánchez MA, Fernández E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J Pediatr* 2003;142:336-340. doi:10.1067/mpd.2003.95.
2. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CH, Rubin K, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner syndrome meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1-G70. doi:10.1530/EJE-17-0430.
3. Stochholm K, Juul S, Juel K, Weis Naeraa R, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897-3902. doi:10.1210/jc.2006-0558.
4. Even L, Cohen A, Marbach N, Brand M, Kauli R, Sippell W, Hochberg Z. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *J Pediatr* 2000;137:460-464. doi: 10.1067/mpd.2000.109110.
5. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Sařvendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002;57:157-1646.
6. Ross JL, Meyerson Long L, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J Pediatr* 1985;106:202-206.
7. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:493-500.
8. Lanes R, Brito S, Suniaga M, Moncada G, Borges M. Growth hormone secretion in pubertal aged females with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:770-772.
9. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroja K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;16:54-63.
10. Ranke MB, Lindberg A, Ferrández Longás A, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, Cutfield WS, Tauber M, Wilton P, Hartmut A, et al, on behalf of the KIGS International Board. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: Analysis of 987 Patients from KIGS. *Pediatric Res* 2007;61:105-110.
11. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-5204.
12. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thraikill K, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-3416.
13. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausk S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132:319-324.
14. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, Ivarsson SA, Karlberg J, Krüström B, et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:635-640.
15. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsma T, Massa GG, Rouwe CW, Reeser HM, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-

- response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4607-4612.
16. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near normalisation of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1462-1466.
17. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1704-1710.
18. Mohamed S, Alkofide H, Adi YA, Amer YS, AlFaleh K. Oxandrolone for growth hormone-treated girls aged up to 18 years with Turner syndrome. *Cochrane Library* 2019. Doi: 10.1002/14651858.CD010736.pub2.
19. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
20. Lanes R, Lindberg A, Carlsson M, Chrysis D, Aydin F, Camacho-Hübner C, King D, Davenport M. Near adult height (NAH) in girls with Turner syndrome (TS) treated with growth hormone (GH) following either induced or spontaneous puberty. *J Pediatr* 2019;212:172-179.
21. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1810-1813.
22. Folsom LJ, Slaven JE, Nabhan ZM, Eugster EA. Characterization of spontaneous and induced puberty in girls with Turner syndrome. *Endocr Pract* 2017;23:768-774.
23. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among us girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110:752-757.
24. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997;131:618-621.
25. German A, Shmoish M, Belsky J, Hochberg Z. Outcomes of pubertal development in girls as a function of pubertal onset age. *Eur J Endocrinol* 2018;179:279-285.
26. Chernašek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc. Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2439-2445.
27. Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: Influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990;149:246-250.
28. Rosenfeld RL, Devine N, Hunold, JJ, Mauras N, Moshang T, Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-6430.
29. Ross JL, Quigley CA, Dachuang Cao M, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome *N Engl J Med* 2011;364:1230-1242.
30. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2090-2094.
31. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen RJ, Ross JL, Mauras N. Metabolic effects of oral versus transdermal

PREVALENCIA DE OBESIDAD EN LA REGIÓN CAPITAL DE VENEZUELA. RESULTADOS DEL EVESCAM

Diana De Oliveira-Gomes¹, Juan P. González-Rivas², Katherine A. Rosales-Pereira¹, Leidy De Jesus-Henriques¹, Rocío Iglesias-Fortes¹, Eunice Ugel³, Maritza Duran⁴, Erik L Dávila Alcalá^{1,5}, María Inés Marulanda⁶, Ramfis Nieto-Martínez^{7,8}

¹Escuela de Medicina “Luis Razetti”. Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela. ²International Clinical Research Center (ICRC), St Anne’s University Hospital (FNUSA), Czech Republic. ³Unidad de Investigación de Salud Pública, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Escuela de Medicina, Universidad Centro-Occidental “Lisandro Alvarado”, Barquisimeto, Venezuela. ⁴Departamento de Medicina Interna, Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela. ⁵Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. ⁶Endocrinos Asociados de Florida, Departamento de Investigación, Orlando, Florida, USA. ⁷Geriatric Research, Education, and Clinical Center (GRECC), Miami VA Healthcare System, Miami, FL, USA. South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education. Miami, USA. ⁸Department of Physiology, School of Medicine, University Centro-Occidental “Lisandro Alvarado” and Cardio-metabolic Unit 7, Barquisimeto, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 57-63

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de obesidad en adultos de la región Capital evaluados en el estudio EVESCAM.

Métodos: Estudio poblacional, observacional, transversal, de muestreo aleatorio poliestratificado por conglomerados. Se evaluaron 416 sujetos desde los 20 años de edad, de 7 comunidades de la Región Capital desde julio 2015 hasta enero 2016: El Retiro (n=50); Miranda: Municipio de Chacao: Casco Central (n=104) y Bello Campo (n=56); Los Teques: La Cima (n=39); Guatire: Centro (n=56), Castillejo (n=48) y del área rural, La Candelaria (n=63). Bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad fue definido como índice de masa corporal (IMC) <18,5 kg/m², 18,5-24,9 kg/m², ≥25 a 29,9 kg/m² y ≥ 30 kg/m², respectivamente. Obesidad abdominal se definió como circunferencia abdominal ≥94 cm en hombres y ≥90cm en mujeres; alto porcentaje de grasa >25% en hombres y >35% en mujeres.

Resultados: La prevalencia de sobrepeso y obesidad según IMC fue de 36,6% y 30% respectivamente, sin diferencias por género. La prevalencia de bajo peso fue del 2,4%. La obesidad abdominal se presentó en el 63,7% y el alto porcentaje de grasa en el 56,7%. La obesidad abdominal aumentó significativamente con la edad. El alto porcentaje de grasa varió acorde a las poblaciones evaluadas, siendo mayor en La Cima (84,6%) y más bajo en el Centro de Guatire (39,3%).

Conclusión: Se observó una alta prevalencia de sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal y aumento de la adiposidad en la región Capital de Venezuela.

Palabras Clave: Obesidad; sobrepeso; prevalencia; Venezuela.

PREVALENCE OF OBESITY IN THE CAPITAL REGION OF VENEZUELA. EVESCAM RESULTS

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of obesity in adults of the Capital region evaluated in the EVESCAM study.

Artículo recibido en: Febrero 2020. Aceptado para publicación en: Junio 2020
Dirigir correspondencia a: Diana De Oliveira. Email: dianacdeoliveirag@gmail.com

Methods: A population based, observational, cross-sectional, and cluster sampling study was designed. Seven communities from the Capital Region were evaluated from July 2015 to January 2016. Four hundred and sixteen subjects with 20 years or older were included: El Retiro (n=50); Miranda: Municipio de Chacao: Casco Central (n=104) y Bello Campo (n=56); Los Teques: La Cima (n=39); Guatire: Centro (n=56), Castillejo (n=48) and of the rural area, La Candelaria (n=63). Low weight, normal weight, overweight and obesity was defined as body mass index (BMI) <18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², ≥25.0-29.9 kg/m² and ≥30.0 kg/m², respectively. Abdominal obesity was defined as abdominal circumference ≥94 cm in men and ≥90 cm in women; high percentage of fat >25% in men and >35% in women.

Results: The prevalence of overweight and obesity according to BMI was 36.6% and 30% respectively. The prevalence of low weight was 2.4%. Abdominal obesity prevalence was 63.7% and high fat percentage prevalence was 56.7%. Abdominal obesity increased significantly with age. The high percentage of fat varied according to the evaluated populations, being higher in La Cima (84.6%) and lower in the Guatire Center (39.3%).

Conclusion: A high prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and increased adiposity was observed in the Capital region of Venezuela.

Keywords: Obesity; overweight; prevalence; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El exceso de grasa corporal incrementa el riesgo de diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular, ciertos tipos de cáncer, apnea obstructiva del sueño y osteoartritis¹. En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó una prevalencia global de sobrepeso del 39% y de obesidad de 13%². El Estudio Venezolano de Síndrome Metabólico, Obesidad y Estilo de Vida (VEMSOLS) evaluó 1320 adultos de 5 poblaciones en 3 regiones de Venezuela, el cual incluyó 2 poblaciones de la región capital, y reportó una prevalencia de sobrepeso de 36,8% y obesidad de 29,3%, entre los años 2006-2010³. Actualmente se desconoce la prevalencia de obesidad en la región Capital de Venezuela. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de bajo peso, sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal y alto porcentaje de grasa en adultos de la región Capital de Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y Población

El diseño, muestreo e implementación del estudio han sido descritos previamente^{4,5}. Brevemente, el

Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM) fue un estudio poblacional, observacional, transversal y de muestreo aleatorio poliestratificado por conglomerados, diseñado para evaluar la salud cardiometabólica de sujetos seleccionados ≥20 años entre julio de 2014 y enero de 2017. El tamaño mínimo de la muestra se calculó utilizando la fórmula de muestreo aleatorio para grandes poblaciones, considerando una muestra suficiente para detectar la condición menos prevalente en Venezuela (prevalencia ponderada de diabetes de 7,7%)⁶, se estableció un nivel de confianza del 95%, un error máximo admisible de 1,55%, siendo 2.940 el número mínimo de sujetos que debían ser evaluados. La población reclutada fue de 4.454 sujetos, de los cuales se evaluaron 3.420, con una tasa de respuesta de 77,3%. Cada ciudad fue estratificada por los municipios, seleccionando al azar dos municipios por ciudad, dos parroquias de cada municipio y dos localidades de cada parroquia, representados por conglomerado o grupo. En la región Capital se evaluaron 7 comunidades desde julio de 2015 hasta enero de 2016: El Retiro (n=50); Miranda: Municipio de Chacao: Casco Central (n=104) y Bello Campo (n=56); Los Teques: La Cima (n=39); Guatire: Centro (n=56) y Castillejo (n=48) y rural: Guatire: La Candelaria (n=63);

para un total de 416 sujetos (Tasa de respuesta: 71,4%). Fueron excluidos los sujetos con incapacidad para mantenerse de pie o comunicarse verbalmente, mujeres embarazadas y aquellos que se negaron a participar en el estudio al no firmar el consentimiento informado. El protocolo de estudio fue diseñado acorde con la declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Nacional de Bioética (CENABI) de Venezuela. El presente está presentado acorde a las recomendaciones STROBE (The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)⁷.

Datos clínicos

Durante la visita de reclutamiento a las casas seleccionadas se realizó la invitación a los participantes a una evaluación en un centro de campo, se informó sobre el estudio, se entregó y explicó el consentimiento informado, se tomaron datos de identificación, uso de servicios de salud, nivel académico y el cuestionario de estrato social. Todos los sujetos fueron evaluados en un centro de campo de la comunidad por personal entrenado y certificado acorde a un protocolo estándar. Durante la evaluación se completaron los datos generales y cuestionarios: psicológico, actividad física, insuficiencia cardíaca, frecuencia de alimentos y adherencia a la dieta mediterránea. La talla fue medida usando un estadiómetro portátil (Seca 206® seca gmbh & co. Hamburg / Germany). El peso y porcentaje de grasa corporal de cada individuo fue medido con una escala calibrada usando vestimenta ligera y sin zapatos (Tanita UM-081 ® Japan). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado ($IMC = kg/m^2$).

Definición de Variables

El estado nutricional se determinó de acuerdo al IMC en 4 categorías: bajo peso ($<18,5 kg/m^2$), peso normal ($18,5-24,9 kg/m^2$), sobrepeso ($25,0-29,9 kg/m^2$) y obesidad ($\geq 30,0 kg/m^2$)⁸. Obesidad abdominal se estableció de acuerdo con los límites propuestos para América Latina de circunferencia abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres⁹. Alto porcentaje de grasa se estableció como $>25\%$ en los hombres y $>35\%$ en

las mujeres¹⁰.

Análisis de Datos

Todos los datos fueron calculados usando el programa SPSS 20 (IBM; corp. 2011. Armonk, NY: USA). Todas las variables continuas fueron inicialmente analizadas con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables fueron presentadas como medias \pm error estándar de la media y sus diferencias se evaluaron utilizando T de student. Las prevalencias fueron presentadas como porcentajes. El test de Chi-cuadrado fue utilizado para establecer la diferencia de las variables categóricas. Debido a que el porcentaje de valores perdidos fue menor al 1% se realizó el análisis sin ningún ajuste o evaluación para estos datos. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características de la población

La edad promedio fue $53,5 \pm 0,82$ años y el 70,0% fueron mujeres. Los hombres presentaron valores más elevados de peso, talla y circunferencia abdominal que las mujeres ($p < 0,05$). El porcentaje de grasa fue mayor en el sexo femenino ($p < 0,001$) (Tabla I).

Prevalencia de Sobrepeso, Obesidad, Obesidad Abdominal, Alto Porcentaje de Grasa y Bajo Peso:

Según Género:

En base al IMC, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue 36,6% y 30,0%, respectivamente, sin diferencia significativa entre sexos. La prevalencia de obesidad abdominal fue de 63,7% mientras que la prevalencia de alto porcentaje de grasa fue de 56,7% (Tabla II). La prevalencia de bajo peso fue del 2,4%.

Según Edad:

La prevalencia de sobrepeso fue similar entre los grupos, siendo 34,6% en los individuos de 20 a

Tabla I. Características de la población

	Hombres	Mujeres	Total	Valor p
Participantes n (%)	125 (30,0)	291 (70,0)	416 (100)	0,075
Edad (años)	55,7± 1,50	52,5 ± 0,98	53,5 ± 0,82	
Peso (kg)	80,5 ± 1,59	69,1 ± 0,96	72,5 ± 0,86	<0,001
Talla (m)	1,6 ± 0,00	1,5 ± 0,00	1,6 ± 0,00	<0,001
IMC (kg/m²)	27,8 ± 0,45	28,1 ± 0,37	28,0 ± 0,29	0,555
Circunferencia Abdominal (cm)	98,4 ± 1,15	95,0 ± 0,82	96,0 ± 0,67	0,020
Porcentaje de grasa (%)	27,9 ± 0,84	35,9 ± 0,51	33,5 ± 0,47	<0,001

Los datos se presentan como medias ± error estándar de la media. Las diferencias se evaluaron con t de Student. Abreviatura: IMC: índice de masa corporal.

Tabla II. Prevalencia de obesidad y sobrepeso, obesidad abdominal y alto porcentaje de grasa

	Hombres	Mujeres	Total	Valor p
Estado Nutricional (%)				
Bajo peso	2,4	2,4	2,4	0,149
Normo peso	27,2	32,6	31,0	
Sobrepeso	44,8	33,0	36,6	
Obesidad	25,6	31,9	30,0	
Circunferencia Abdominal (%)				
Obesidad abdominal	65,6	62,9	63,7	0,598
Porcentaje de grasa (%)				
Alto	56,0	57,0	56,7	0,844

Los datos son presentados como porcentajes y sus diferencias fueron evaluadas usando Chi-cuadrado.

44 años, 36,0% en el de 45 a 69 años y 41,3% en el grupo mayor de 70 años. La prevalencia de obesidad abdominal aumentó significativamente con la edad (p= 0,008) desde 52,8% en el grupo de 20 a 44 años hasta 71,1% en el grupo con 70 y más años (Figura 1).

Según Poblaciones Evaluadas

El alto porcentaje de grasa varió acorde a las poblaciones evaluadas, siendo mayor en La Cima (84,6%) y más bajo en el Centro de Guatire

(39,3%) (p=0,002). El estado nutricional según el IMC no mostró diferencias significativas entre poblaciones (Figura 2).

DISCUSIÓN

Un 66,6% de la población adulta de la región Capital de Venezuela presentó incremento del IMC con una similar proporción de obesidad abdominal (63,7%) y alto porcentaje de grasa (56,7%). A mayor edad se observó un aumento significativo de la obesidad abdominal. El bajo

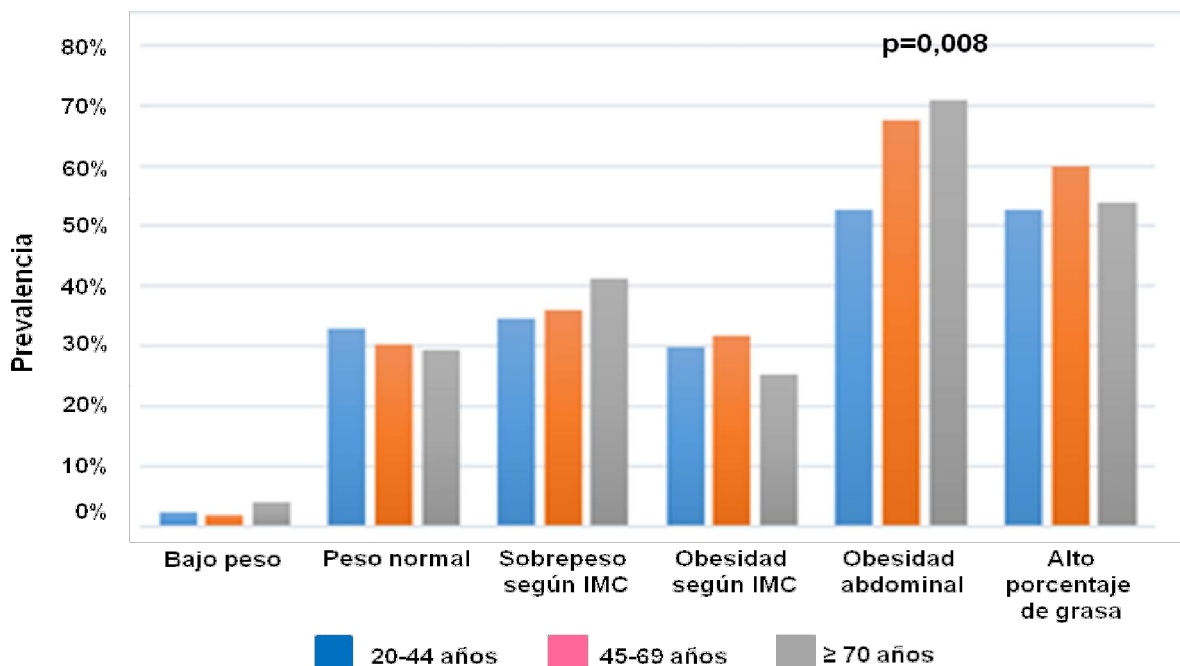


Figura 1. Prevalencia de bajo peso, sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal y alto porcentaje de grasa por edad. La prueba de Chi-cuadrado fue utilizada para establecer diferencias.

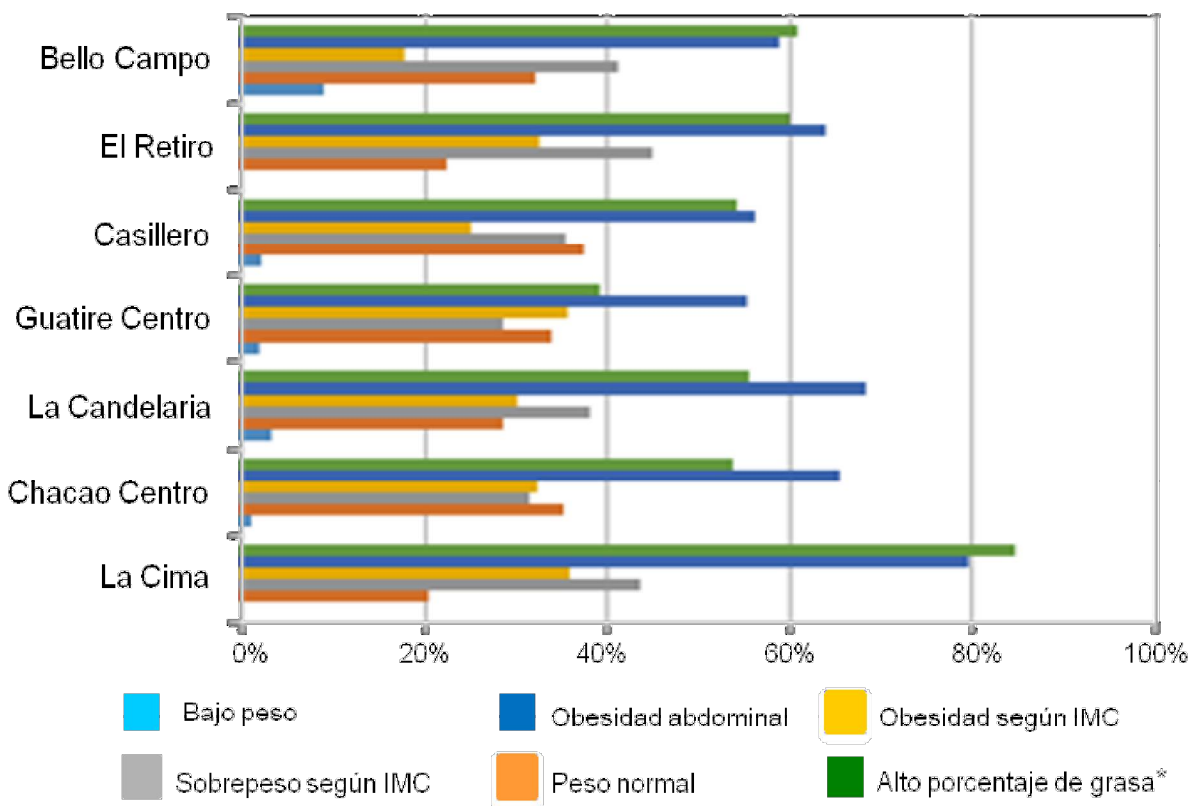


Figura 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad acorde a definiciones según localidad evaluada. *Significancia estadística según Chi-Cuadrado p=0,002

peso afectó a 2,4% de la población y fue el doble en el grupo con más de 70 años. La población de la Cima mostró la mayor proporción de sujetos con exceso de grasa corporal y obesidad abdominal.

En comparación con otros estudios nacionales, en el estudio VEMSOLS, el sobrepeso y la obesidad según IMC presentaron un porcentaje similar en ambos sexos (sobrepeso: 36,6% EVESCAM vs 36,8% VEMSOLS; obesidad: 30,0% EVESCAM vs 29,3% VEMSOLS), mientras que la obesidad abdominal y el alto porcentaje de grasa fue mayor en el presente estudio (obesidad abdominal: 63,7% EVESCAM vs 52,0% VEMSOLS; alto porcentaje de grasa: 56,7% EVESCAM vs 45,6% VEMSOLS)³. Así mismo, en el 2005 se reportó una prevalencia de sobrepeso de 31,11% y de obesidad de 28,89% en Miranda, cifra ligeramente inferior a la reportada en este estudio¹¹, mientras que el estudio de prevalencia del síndrome metabólico de la ciudad de Maracaibo reportó cifras de 34,8% de sobrepeso y 33,3% de obesidad en 2013¹². Al comparar con lo reportado por la OMS para el 2016, la prevalencia de sobrepeso fue mayor en hombres pero menor en mujeres (Hombres: 44% EVESCAM vs. 39% OMS; Mujeres: 33% EVESCAM vs. 40% OMS). La prevalencia de obesidad en EVESCAM (30%) casi triplicó lo estimado por la OMS (13%)².

En este estudio se evidenció que la prevalencia de sobrepeso (36,6%) fue superior que la de obesidad según IMC (30,0%), similar a lo reportado en otras regiones de Latinoamérica con una prevalencia respectiva de sobrepeso y obesidad de 39,3% y 25,1% en Chile en 2010¹³, 37,1% y 20,8% en Argentina en 2013¹⁴, 35,5% y 18,4% en Perú en 2016¹⁵ y 39,9% y 26,6% en Ecuador en 2014¹⁶. Por otra parte, en el EVESCAM, la prevalencia de obesidad abdominal duplicó la de obesidad según IMC (63,7% vs 30,0%), lo cual es similar a lo reportado en México en 2006 (75,9% vs 29,9%)¹⁷. Así mismo, la prevalencia de obesidad fue superior en mujeres que en hombres (31,9% vs 25,6%), coincidiendo con otros estudios en América Latina y el Caribe, donde se ha determinado que en más de 20 países la tasa de obesidad femenina es superior a la masculina hasta en un 10%¹⁸.

La inadecuada cantidad, distribución y función del tejido adiposo condiciona el desarrollo de múltiples enfermedades; la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos plantea el término Enfermedad Crónica Basada en Adiposidad (ABCD – Adiposity-Based Chronic Disease) para referirse a este estado y así modificar la inercia clínica relacionada a los términos sobrepeso y obesidad¹⁹. La adiposidad visceral (tejido adiposo metabólicamente más activo) se encuentra asociado con un aumento en la liberación de ácidos grasos libres que se metabolizan a nivel hepático, dificultando el metabolismo intrahepático de la insulina, promoviendo la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. En el tejido adiposo existe una secreción excesiva de citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-6 que en conjunto con el exceso de ácidos grasos libres y la hiperglucemia conducen a un estado proinflamatorio y de daño endotelial. Adicionalmente, existe un aumento en la secreción de leptina por parte del tejido adiposo, la cual actúa a nivel central sobre el hipotálamo estimulando la liberación de melanocortina y de la hormona liberadora de corticotropina, conduciendo a un aumento de la actividad simpática, y por ende, a hipertensión y taquicardia^{20,21}.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que el tamaño de la muestra estimada para la región no permitió el análisis de los factores de riesgo asociados al aumento de la adiposidad. Esta limitación será cubierta con el análisis de los datos nacionales. Dentro de las fortalezas se encuentra la representatividad de la muestra y el tipo de muestreo realizado.

En conclusión, se observó una alta prevalencia de sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal y aumento de la adiposidad en la región Capital de Venezuela. Entre las poblaciones evaluadas, la Cima mostró la mayor proporción de sujetos con exceso de grasa corporal y obesidad abdominal en comparación al resto de las poblaciones estudiadas. Los elementos que conducen a estas prevalencias deben ser investigados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan J, Flint A, Hannan L, MacInnis R, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-2219.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. OMS 2018 [citado 04 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Nieto-Martínez R, González-Rivas J, Ugel E, Brajkovich I, Risquez A, Garvey T, Mechanick J. Application of the AACE/ACE Advanced Framework for the Diagnosis of Obesity and Cardiometabolic Disease Staging in a general population from three regions of Venezuela: The VEMSOLS Study results. *Endocr Pract* 2018;24:6-13.
- Nieto-Martínez R, Marulanda I, Ugel E, Duran M, González-Rivas J, Patiño M. Venezuelan Study of Cardio-metabolic Health (EVESCAM): general description and sampling. *Med Interna* 2015;31:102-111.
- Nieto-Martínez R, Marulanda I, González-Rivas J, Ugel E, Durán M, Barengo N, Aschner P, Patiño M, López-Gómez L, Monsalve P, et al. Cardio-Metabolic Health Venezuelan Study (EVESCAM): design and implementation. *Invest Clin* 2017;58:56-61.
- Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda M, Marchetti A, Hegazi R, Mechanick J. Transcultural Diabetes Nutrition Algorithm (tDNA): Venezuelan Application. *Nutrients* 2014;6:1333-1363.
- Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335:806-808.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO 1995 [citado 10 Enero 2019]; 854:1-452. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf;jsessionid=D55330F13D6EC5D5D606397083ACF938?sequence=1.
- Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez X, Uriza F, Gómez AM, Ponte C. Determination of the cutoff 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.
- Dickey R, Bartuska D, Bray G, Wayne C, Davidson E, Feld S. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998;4:297-350.
- úñez R, Peña A, Pacheco B, Sánchez M, Rivera M. Obesidad en pacientes adultos en el municipio Sucre del estado Miranda. *Rev Latinoam Hipertens* 2006;1:36-39.
- Bermúdez Pirela. V. Comportamiento clínico-epidemiológico de la obesidad en el estudio de prevalencia del síndrome metabólico de la ciudad de Maracaibo: influencia de los fenotipos metabólicos sobre el punto de corte de la circunferencia abdominal. Universidad de Córdoba 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10396/13256>
- Atalah SE. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev Med Clin Condes* 2012;23:117-123.
- Custodio J, Elizathe L, Murawski B, Rutszteina G. Obesidad en Argentina: un desafío pendiente. *Políticas de salud pública y tasas de prevalencia. Rev Mex Trastor Aliment* 2015;6:137-142.
- Villena Chávez JE. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2017;63:593-598.
- Torres M, Ortiz R, Sigüencia W, Benavidez A, Añez R, Rojas Quintero J, Bermudez V. Prevalencia de la obesidad en individuos adultos en las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Síndr Cardiometab* 2013;3:76-84.
- Barquera Cervera S, Campos Nonato I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gac méd Méx* 2010;146: 397-407.
- Malo-Serrano M, Castillo N, Pajita D. La obesidad en el mundo. *An Fac Med (Perú)* 2017;78:173-178.
- Mechanick J, Hurley D, Garvey W. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract* 2017;23:372-378.
- Bryce-Moncloa A, Alegría-Valdivia E, San Martín-San Martín M. Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. *An Fac Med* 2017;78:202-206.
- Sánchez J. Perfil fisiológico de la leptina. *Colomb Med* 2005;36:50-59.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PIE DIABÉTICO

Oriana Calles, Miguel Sánchez, Tibisay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 55-69

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de pie diabético en pacientes del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

Métodos: Se seleccionaron 100 pacientes diabéticos tipo 2, 50 con pie diabético (casos) y 50 sin pie diabético (controles), de ambos sexos, mayores de 18 años, pareados por edad, sexo y duración de la diabetes. Se evaluaron las variables socio-demográficas, antecedentes, medidas antropométricas, características de la enfermedad, control metabólico, comorbilidades y características clínicas del pie.

Resultados: No hubo asociación del estado civil, nivel de instrucción, hábitos psicobiológicos, estado nutricional, presencia de hipertensión arterial o dislipidemia, con la presentación de pie diabético. La lesión predominante en los casos fue Wagner grado 2, y según la clasificación de Texas fue IIB. Hubo asociación significativa de pie diabético con mal control metabólico ($p=0,003$; OR: 3,451; IC95%:1,517-7,852), presencia de neuropatía ($p=0,0001$; OR: 5,670; IC95%:2,144-14,997), alteración del índice tobillo brazo (ITB) ($p=0,004$; OR: 3,545; IC05%:1,487-8,454) y el antecedente personal de pie diabético ($p=0,0001$; OR: 8,609; IC95%:3,110-23,832). En el análisis de regresión logística multivariante, la presencia de neuropatía, la alteración del ITB y el antecedente personal de pie diabético permanecieron como factores predictivos independientes.

Conclusión: Los factores de riesgo asociados a pie diabético encontrados en este trabajo son similares a los reportados en la literatura mundial. Es muy importante mantener adecuado control metabólico para evitar daño neuropático y angiopático que favorecen el desarrollo de pie diabético.

Palabras Clave: Pie diabético; factores de riesgo; neuropatía diabética; angiopatía diabética.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT

ABSTRACT

Objective: To determine the risk factors for the development of diabetic foot in patients of the Endocrinology Unit of the Autonomous Institute University Hospital of Los Andes, Mérida, Venezuela.

Methods: One hundred type 2 diabetic patients were selected and divided into two groups: 50 patients with diabetic foot (cases) and 50 without diabetic foot (controls), of both sexes, over 18 years of age, matched by age, sex and duration of diabetes. Socio-demographic variables, antecedents, anthropometric measures, disease characteristics, metabolic control, comorbidities and clinical characteristics of the foot were evaluated.

Artículo recibido en: Septiembre 2019. Aceptado para publicación en: Febrero 2020
Dirigir correspondencia a: Oriana Calles. Email: orianaca15@gmail.com

Results: There was no association of marital status, education level, psychobiological habits, nutritional status, and presence of arterial hypertension or dyslipidemia, with the presentation of diabetic foot. The predominant lesion in the cases was Wagner grade 2, and according to the Texas classification, it was IIB. There was a significant association of diabetic foot with poor metabolic control ($p=0.003$; OR:3.451; 95%CI:1.517-7.852), presence of neuropathy ($p=0.0001$; OR:5.670; 95%CI:2.144-14.997), alteration of the ankle arm index ($p=0.004$; OR:3.545; IC05%:1.487-8.454) and the personal history of diabetic foot ($p=0.0001$; OR:8.609; 95%CI:3.110-23.832). In the multivariate logistic regression analysis, the presence of neuropathy, the alteration of the ankle arm index and the personal history of diabetic foot remained as independent predictive factors.

Conclusion: The risk factors associated with diabetic foot found in this study are similar to those reported in the world literature. It is very important to maintain adequate metabolic control to avoid neuropathic and angiopathic damage that favor the development of diabetic foot.

Keywords: Diabetic foot; risk factors; diabetic neuropathy; diabetic angiopathy.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, su acción o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera actualmente la diabetes como una “epidemia”. Se estima que el número de pacientes diabéticos en el mundo se sitúa entre 194 y 246 millones, y podría aumentar hasta 333 a 380 millones de individuos en el 2025, pudiendo llegar a ser la séptima causa de muerte en el año 2030². En Venezuela, según reportes del Ministerio del Poder Popular para la Salud, la DM ocupa el cuarto lugar de mortalidad, con un 6,89% del total de mortalidad³.

La diabetes mellitus (DM) puede presentar complicaciones agudas y crónicas. Las complicaciones agudas pueden amenazar la vida del paciente, como son la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar, y las complicaciones crónicas pueden tener consecuencias devastadoras, son la retinopatía, la nefropatía, la macroangiopatía y la neuropatía periférica, siendo esta última la principal causa de ulceración de

miembros inferiores, articulaciones de Charcot y amputaciones⁴.

La ulceración del pie es uno de los principales problemas de salud para las personas con diabetes mellitus. Se estima que afecta del 15 al 25% de las personas con diabetes en algún momento de sus vidas⁴. La ulceración del pie puede resultar en discapacidad física marcada y reducción de la calidad de vida, con pérdida de extremidades y muerte^{5,6}. Según la OMS, se considera pie diabético a la presencia de ulceración, infección y/o gangrena en el pie, asociada a neuropatía diabética y diferentes grados de enfermedad vascular periférica, todo esto debido a la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida⁷.

El pie diabético representa la causa más común de complicaciones y hospitalizaciones en la población diabética. La amputación de un miembro, en el 85% de los casos está precedida por una úlcera, y representa el 40% a 60% de las amputaciones no traumáticas a nivel hospitalario⁸. El riesgo de un individuo diabético de desarrollar una úlcera en el pie es 25 veces mayor que el no diabético, y se estima que cada 30 segundos se realiza una amputación de miembros inferiores en algún lugar del mundo como consecuencia de la diabetes^{9,10}.

La supervivencia a los 3 años después de haber sufrido una amputación mayor es sólo del 50%, y a los 5 años del 40%. La mortalidad asociada al síndrome del pie diabético es similar a la del cáncer de mama, de próstata o de colon⁸. Esta complicación tiene no sólo implicaciones médicas, sino también sociales y económicas¹¹. En los países de altos ingresos, el tratamiento de las complicaciones del pie diabético absorbe el 15 a 25% del presupuesto destinado para la salud. Se calcula que el tratamiento y atención básicos de la diabetes permitiría prevenir hasta el 80% de las amputaciones de pies en pacientes diabéticos².

Este tema ha sido ampliamente estudiado en el ámbito mundial. Shahi y cols, en el 2012, en la India, con 581 pacientes, mostraron una alta asociación de pie diabético con la zona de residencia rural, edad mayor de 50 años, duración de la diabetes mayor a 8 años y el consumo de tabaco¹¹. Similares resultados fueron encontrados por Gohel y cols¹². En otro contexto, Booya y cols, en Irán 2005, encontraron que los factores de riesgo que predominaron para desarrollar neuropatía diabética fueron la dislipidemia, la diabetes tipo 2 más que la tipo 1, el sexo femenino y las alteraciones de la sensibilidad¹³. Por otra parte, desde el punto de vista epidemiológico, Shariful y cols reportaron alta incidencia en reingresos por pie diabético, por la misma lesión o distinta a la anterior¹⁴. En otro estudio, el 54,7% de los pacientes refirió no haber recibido educación sobre el autocuidado de los pies¹⁵.

En la literatura revisada también se encontró asociación fuerte entre la presentación de pie diabético y el pobre control metabólico, como lo refieren Al-Rubeaan y cols¹⁶, quienes demuestran que los valores de HbA1c fueron mayores en el grupo de los afectados comparado con los no afectados de pie diabético, y directamente proporcionales a las alteraciones estructurales del pie; estos resultados también son comparables con los de Pinilla y cols¹⁷. En la caracterización del pie diabético y clasificación, Alcántara y cols¹⁸ describieron en su investigación que el tipo de úlcera más frecuente en la población estudiada fue Wagner IV-V con un 64,08%.

Partiendo de dichos antecedentes encontrados en la literatura mundial, y tomando en cuenta que el estado Mérida registra una alta tasa de prevalencia de pacientes diabéticos (810,5 por cada 100.000 habitantes)¹⁹, se consideró de gran importancia responder la siguiente interrogante: ¿Qué factores de riesgo están asociados con la aparición de pie diabético en los pacientes que consultan al Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela?

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se realizó una investigación de tipo observacional, analítica, tipo caso-control (retrospectivo), seleccionando un grupo de pacientes con pie diabético (casos) y un grupo de pacientes diabéticos que no cursaban con pie diabético (controles), ambos mayores de 18 años. Se consideró un paciente con pie diabético aquel que en el momento presentara cualquier tipo de ulceración. Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó como referencia el trabajo de Chiwanga y Njelekela²⁰ donde la neuropatía diabética, factor de riesgo más asociado al pie diabético, se presentó en el 94% de los pacientes con úlcera diabética y en el 44% de aquellos sin úlcera diabética, se estableció un error tipo α : 0,05 y valor de β : 0,2; se obtuvo como resultado una muestra de al menos 30 pacientes diabéticos con pie diabético y 30 sin pie diabético. Se pudo superar este valor incluyendo en el estudio 50 pacientes para cada grupo; fueron seleccionados de la Consulta Especializada de Diabetes del Servicio de Endocrinología del IAHULA, y los controles se ajustaron a los casos, por edad, sexo y años de duración de la diabetes. Se excluyeron pacientes con DM tipo 1.

Procedimientos

Los sujetos firmaron el consentimiento informado y se aplicó el instrumento de recolección de datos por parte del investigador, teniendo en cuenta lo establecido por la Declaración de Helsinki sobre trabajos de investigación. Se recolectaron datos

de identificación y características socioculturales, antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, cardiopatía, antecedente de pie diabético, hábitos tabáquicos y alcohólicos (si eran activos, lo eran en el pasado o nunca), años de diagnóstico de la diabetes y tratamiento que recibían.

Para evaluar el control metabólico se emplearon las metas establecidas por la ADA¹, que contemplan glucemia basal entre 80 y 130 mg/dl, postprandial: < 180 mg/dl y HbA1c < 7% en pacientes sin comorbilidades, con diagnóstico reciente, esperanza de vida aumentada, sin riesgos cardiovasculares, sin antecedente de historia de hipoglucemias severas, y < 8% aquellos pacientes con historia de hipoglucemias severas, esperanza de vida limitada, con cardiopatía o nefropatía. Se consideró dislipidemia: triglicéridos >150 mg/dl; colesterol total >200 mg/dl; c-No HDL: >80 mg/dl en pacientes con extremado riesgo cardiovascular, > 100 mg/dl en pacientes de muy alto y moderado riesgo y >160 mg/dl en bajo riesgo; c-LDL >100 mg/dl en personas sin enfermedad cardiovascular y >70 mg/dl si había antecedente de enfermedad cardiovascular; c-HDL <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres^{21,22}.

Las variables antropométricas se cuantificaron según las normas y técnicas descritas por la National Health and Nutrition Examination Survey²³. Se hizo el cálculo del índice de masa corporal (IMC) usando la fórmula de $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$, y según éste, se clasificó en bajo peso <18,49 Kg/m², normopeso: 18,5–24,99 Kg/m², sobrepeso: 25–29,99 Kg/m² y obesidad: >30 Kg/m². Con respecto a la presión arterial, se consideró hipertensión arterial (HTA) valores por encima de 140 mmHg para la presión arterial sistólica (PAS) y de 90 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD)¹.

Para la caracterización de la neuropatía, se utilizó el Michigan Neuropathy Program (instrumento diseñado para la detección de la neuropatía diabética), validado y publicado en Diabetes Care 1994²⁴, el cual evalúa, por un lado, factores subjetivos, que son los síntomas neuropáticos

referidos por el paciente a través de 15 preguntas en las que cada respuesta positiva equivale a un punto y, por otro lado, la evaluación clínica del pie mediante la inspección de la apariencia del pie buscando características tales como deformidad, hidratación de la piel, presencia de infección, fisura y ulceración, asignándoles un punto a cada una de las características en caso de estar presente; otro aspecto que considera la escala es el reflejo aquileano, que se evalúa utilizando el martillo para reflejos de Tylor, sosteniéndolo entre el dedo pulgar e índice, el miembro debe estar relajado y se debe realizar un golpe directo y rápido sobre el tendón de Aquiles del pie a evaluar, si está presente el reflejo no aporta puntuación, en caso de no estar presente, se procede a realizar un refuerzo en la maniobra para aumentar la respuesta de la misma, ya que permite la contracción isométrica de otros músculos que aumentan la actividad refleja, en caso de aparecer el reflejo con esta técnica le da un puntaje de 0,5 puntos, pero en caso de no hacerse evidente, se le asigna 1 punto a la sumatoria. Para evaluar percepción vibratoria, se utilizó el diapason de 128 Hz, el cual se debe sujetar por el mango y percutir sus ramas con la palma de la mano contraria, este debe colocarse sobre el primer dedo del pie o sobre el relieve óseo de la cabeza del primer metatarsiano, y el paciente debe notar su vibración y referir si lo siente o no, si no lo percibe se repetirá la exploración en una zona más proximal (maléolos o tuberosidad de la tibia), de no sentir, se suma un punto, de estar disminuida 0,5 puntos y de estar presente no suma ningún punto a la escala²⁵. Finalmente, se suman los puntos del cuestionario y del examen físico, se calificará como neuropatía cuando este puntaje es > 6 puntos, clasificándola en: neuropatía leve de 7 a 12 puntos, moderada: de 13 a 29 puntos y severa: de 30 a 46 puntos.

Para la clasificación de lesiones del pie, se utilizó la escala de la Universidad de Texas, Diseñada por Lavery y Armstrong en 1996 y posteriormente validada en 1998, es un sistema de clasificación donde las lesiones son reportadas en base a dos criterios principales: profundidad y existencia de infección/isquemia. De esta forma el eje longitudinal de la matriz se ocupa del parámetro

profundidad, otorgándole cuatro grados (desde el grado 0 al grado 3) y el eje vertical se ocupa del parámetro infección/isquemia, clasificando este parámetro mediante la asignación de cuatro letras (A-no presencia de infección o isquemia, B-presencia de infección, C-presencia de isquemia, D-presencia de infección e isquemia)²⁶. También se utilizó para la categorización de las úlceras la clasificación de Maggitt – Wagner, descrita por primera vez en 1976 por Meggitt²⁷ pero fue popularizada por Wagner en 1981. Este sistema consiste en la utilización de 5 categorías o grados. Cada grado describe un tipo de lesión. Los tres primeros grados recogen como descriptor principal la profundidad, el cuarto recoge como descriptor adicional la infección y los dos últimos incluyen la enfermedad vascular. Además, en la clasificación se incluyen para cada uno de los grados una serie de características que ayudan al clínico en el estadiaje. Las úlceras de Grado 1 son superficiales, implicando la piel completa y espesor; las úlceras de Grado 2 son más profundas, penetran ligamentos y cápsula articular; Grado 3 son lesiones profundas, con abscesos u osteomielitis; las úlceras del Grado 4 presentan gangrena localizada; y el grado 5 incluye gangrena extensa, comprometiendo más de dos tercios de los pies²⁸.

Por último se realizó la exploración vascular mediante el índice tobillo/brazo. Para su determinación, se colocó al paciente en un ambiente cálido, se colocó el manguito del esfigmomanómetro por encima de los maléolos, se localizó la arteria tibial posterior o dorsal del pie mediante la palpación de pulsos, se aplicó el gel acústico, se colocó el transductor del doppler a una inclinación de unos 45° en dirección contraria al flujo sanguíneo, se buscó la zona con el sonido más audible y se aumentó la presión del manguito al menos 20 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica del brazo, tomada previamente, después se descendió hasta que apareció nuevamente la onda que se escuchó con mayor intensidad, esto correspondió a la presión sistólica; una vez obtenidos ambos valores se realizó la división de presión arterial sistólica del tobillo entre la presión arterial sistólica del brazo,

obteniéndose el ITB derecho e izquierdo y según este valor se clasificó según la Sociedad Europea Vasculuar y Cirugía Endovascular, en: normal 0,91 - 1,30, mínima oclusión: 0,70 - 0,90, moderada oclusión: 0,40 - 0,69, severa oclusión: <0,40 y calcificaciones: >1,30²⁹.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentaron en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La asociación entre las variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado y la determinación del odds ratio cuando fue pertinente. La diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas en aquellas que mostraron una distribución normal, y la prueba de Mann Whitney en las que mostraron una distribución diferente a la normal (glucemia, triglicéridos y presión arterial). Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables cuantitativas. Se aplicó un análisis de regresión logística con la presencia o no de pie diabético como variable dependiente y con las variables que tuvieron asociación significativa como variables independientes. Se tomó como significativo el valor de $p \leq 0,05$. Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico SPSS, versión 20.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 100 pacientes con DM2, 50 con pie diabético (casos) y 50 sin pie diabético (controles). Las características demográficas de la muestra en estudio se presentan en la tabla I. Se observa similitud en la distribución por sexo entre casos (50% femenino y 50% masculino) y controles (46% femenino y 54% masculino). La edad promedio fue de 64,70±11,47 años para el grupo de casos y de 65,12±11,96 años para los pacientes controles, sin diferencias significativas. Tampoco se encontró diferencia entre la presencia o no de pareja actual ni el estado civil, siendo el casado el más frecuente tanto en los casos (44%) como en los controles (38%). Al analizar el nivel educativo, no hubo

diferencia entre los dos grupos, sin embargo es importante resaltar que el nivel más frecuente en nuestros pacientes fue el de primaria (casos: 42%; controles: 30%), lo que demuestra el bajo nivel de instrucción que poseen estos pacientes. En la procedencia, tampoco se encontró diferencia entre zona rural y urbana.

En relación a los hábitos psicobiológicos de los pacientes diabéticos, no hubo diferencias significativas. Entre los casos, la mayoría (48%) tuvo hábito tabáquico en el pasado y actualmente solo un 6%, y en los controles, la mayoría nunca ha fumado (56%) y actualmente solo el 6%. El consumo de alcohol se comporta de forma similar, actualmente solo el 6% de los casos y 10% de los controles consumen, y la mayoría consumió alcohol en el pasado (casos: 52% y controles:

58%) (Datos no mostrados).

Los resultados sobre antecedentes personales, duración de la diabetes, estado nutricional, valores de glucemia y Hb glucosilada, datos sobre HTA y dislipidemia se presentan en la tabla II. Con respecto a los antecedentes personales de los pacientes estudiados, no se encontró asociación del pie diabético con HTA, dislipidemia o antecedente de cardiopatía, sin embargo, se observa que el 54% de los casos había tenido una situación de pie diabético previa, frente a 12% de los controles, lo cual representa una asociación muy significativa estadísticamente ($p=0,0001$) y un riesgo 8,609 veces mayor de pie diabético si ya tuvo este antecedente (IC95%: 3,110-23,832). La duración de la diabetes no presenta diferencia entre los casos ($19,86 \pm 10,57$ años) y los controles

Tabla I. Características demográficas de los pacientes diabéticos según casos (si pie diabético) y controles (no pie diabético)

Variables	Casos n=50	Controles n=50
Sexo F/M	25(50,0) / 25 (50,0)	23(46,0) / 27(54,0)
Edad (años)	64,70 \pm 11,47	65,12 \pm 11,96
Estado Civil		
Casado	22 (44,0)	19 (38,0)
Concubinato	7 (14,0)	4 (8,0)
Divorciado	4 (8,0)	12 (24,0)
Viudo	10 (20,0)	7 (14,0)
Soltero	7 (14,0)	8 (16,0)
Pareja Actual		
Si	29 (58,0)	23 (46,0)
No	21 (42,0)	27 (54,0)
Nivel Educativo		
No Escolaridad	13 (26,0)	11 (22,0)
Primaria	21 (42,0)	15 (30,0)
Secundario	8 (16,0)	11 (22,0)
Universitario	8 (16,0)	13 (26,0)
Procedencia		
Rural	26 (52,0)	22 (44,0)
Urbana	24 (48,0)	28 (56,0)

Datos en N (%) y X \pm DE.

(17,62 ± 9,25 años). En la evaluación del estado nutricional, no hay diferencia entre los grupos, aunque se observa cierto predominio de pacientes con normopeso en los casos, 54% vs 30% en los controles y de sobrepeso en los controles, 48% vs 26% en los casos. Se encontró que la HTA fue significativamente más frecuente en los pacientes control con un 68%, comparado con el 42% en los casos (p=0,009). El promedio de glucemia basal se observa mayor en los casos (187,49±62,83) que en los controles (152,49±50,22), correspondiéndose con los valores de Hb glucosilada (casos: 8,0±1,56; controles: 7,16±1,37), resultando ambas variables con significancia estadística (p=0,003). Así, al examinar el control metabólico de los pacientes, se observa que predomina el mal control en los casos con 64%, mientras que en los controles es de 34%, caso contrario ocurre con el buen control, donde

la mayor frecuencia se evidenció en los controles con un 66%, mientras que en los casos fue de 36%, siendo ésta una asociación significativa (p=0,003) y un riesgo 3,451 veces mayor de pie diabético si tiene mal control metabólico (IC95%: 1,517-7,852). La presencia de dislipidemia fue similar, 84% para el grupo de los casos y 86% para el grupo de los controles. No hubo diferencias con respecto al tratamiento, la mayoría recibía insulina subcutánea, 52% de los casos y 46% de los controles.

En la tabla III se presenta la evaluación de la neuropatía de los pacientes estudiados según casos (si pie diabético) y controles (no pie diabético); la neuropatía fue mayor en los casos (86%) que en los controles (52%) (p<0,0001), dicha neuropatía fue determinada por el puntaje de la

Tabla II. Estado nutricional, presión arterial y perfil lipídico de los pacientes diabéticos según casos (si pie diabético) y controles (no pie diabético)

Variables	Casos n=50	Controles n=50
Pie Diabético Previo	27 (54,0)	6 (12,0)***
Duración Diabetes (años)	19,86 ± 10,57	17,62 ± 9,25
Estado Nutricional:		
Bajo peso	3 (6,0)	3 (6,0)
Normopeso	27 (54,0)	15 (30,0)
Sobrepeso	13 (26,0)	24 (48,0)
Obesidad	7 (14,0)	8 (16,0)
Presencia de HTA	21 (42,0)	34 (68,0)*
Glucemia Ay (mg/dL)	187,49 ± 62,83	152,49 ± 50,22**
Hb Glucosilada (g%)	8,08 ± 1,56	7,16 ± 1,37**
Control Metabólico		
Buen control	18 (36,0)	33 (66,0)**
Mal control	32 (64,0)	17 (34,0)
Presencia de Dislipidemia	42 (84,0)	43 (86,0)
Tratamiento		
Hipoglucemiente Oral	19 (38,0)	17 (34,0)
Insulina	26 (52,0)	23 (46,0)
Combinación	5 (10,0)	10 (20,0)

Datos en X±DE y N (%). HTA: Hipertensión arterial. *p=0,009 **p=0,003 ***p=0,0001

Pie Diabético previo: OR: 8,609; IC95%: 3,110-23,832.

Mal control metabólico: OR: 3,451; IC95%: 1,517-7,852

escala Michigan, el cual tuvo un promedio mayor en los casos ($12,53 \pm 5,26$) al compararlo con los controles ($7,02 \pm 2,89$; $p < 0,0001$); al clasificarla según el tipo de neuropatía se obtuvo que la leve predominó en los controles (80,8 vs 39,5%) mientras que la moderada predominó en los casos (60,5 vs 19,2%); ésta diferencia en la severidad de la neuropatía fue significativa ($p = 0,001$); no hubo casos con neuropatía severa. La presencia de

neuropatía produce un riesgo 5,670 mayor de pie diabético (IC95%: 2,144-14,997).

En la tabla IV se presenta la evaluación de la angiopatía; se observa que el valor del ITB derecho e izquierdo fue significativamente menor en los casos ($0,73 \pm 0,38$ vs $0,93 \pm 0,24$ en el derecho y $0,72 \pm 0,36$ vs $0,91 \pm 0,24$ en el izquierdo; $p < 0,004$ ambos), y por tanto, la presencia de angiopatía por la determinación del ITB fue superior en

Tabla III. Evaluación de la neuropatía de los pacientes diabéticos según casos (si pie diabético) y controles (no pie diabético).

Variables	Casos n=50	Controles n=50
Puntaje Escala Michigan	12,53 \pm 5,26	7,02 \pm 2,89**
Presencia de Neuropatía	43 (86,0)	26 (52,0)**
Tipo de Neuropatía		
Leve	17 (39,5)	21 (80,8)*
Moderada	26 (60,5)	5 (19,2)

Datos en X \pm DE y N (%). * $p < 0,001$ ** $p < 0,0001$

Presencia de neuropatía: Odds ratio: 5,670; IC95%: 2,144-14,997

Tabla IV. Evaluación de la angiopatía de los pacientes diabéticos según casos (si pie diabético) y controles (no pie diabético)

Variables	Casos n=50	Controles n=50
ITB Derecho	0,73 \pm 0,38	0,93 \pm 0,24*
ITB Izquierdo	0,72 \pm 0,36	0,91 \pm 0,24*
Alteración del ITB	39 (78,0)	25 (50,0)*
Clasificación ITB Derecho		
Normal	14 (28,0)	28 (56,0)*
Mínima Oclusión	6 (12,0)	10 (20,0)
Moderada Oclusión	18 (36,0)	10 (20,0)
Severa Oclusión	8 (16,0)	1 (2,0)
Calcificaciones	4 (8,0)	1 (2,0)
Clasificación ITB Izquierdo		
Normal	12 (24,0)	26 (52,0)**
Mínima Oclusión	6 (12,0)	11 (22,0)
Moderada Oclusión	17 (34,0)	12 (24,0)
Severa Oclusión	11 (22,0)	0 (0,0)
Calcificaciones	4 (8,0)	1 (2,0)

Datos en X \pm DE y N (%). ITB: Índice tobillo/brazo * $p < 0,004$ ** $p < 0,0001$

Alteración del ITB: Odds ratio: 3,545; IC95%: 1,487-8,454

el grupo de casos (78%) frente a los controles (50%; $p < 0,004$), constituyendo ésta alteración del ITB un factor significativamente determinante en la aparición de pie diabético (Odds ratio: 3,545; IC95%: 1,487-8,454). En la clasificación de acuerdo al valor del ITB, la alteración que predominó en los casos fue la oclusión vascular moderada, 36% en el miembro derecho y 34% en el izquierdo, mientras que en los controles, lo más frecuente fue normalidad, 56% en el derecho y

52% en el izquierdo.

En el análisis de correlación se encontró que el puntaje de la Escala Michigan para neuropatía mostró una correlación positiva estadísticamente significativa con los valores de Hb A1c ($r=0,217$; $p=0,029$) y de glucemia ($r=0,209$; $p=0,037$) (Figura 1, panel superior), así como con el ITB derecho ($r=-0,328$; $p=0,001$) e ITB izquierdo ($r=-0,355$; $p=0,0001$) (panel inferior). No hubo correlación

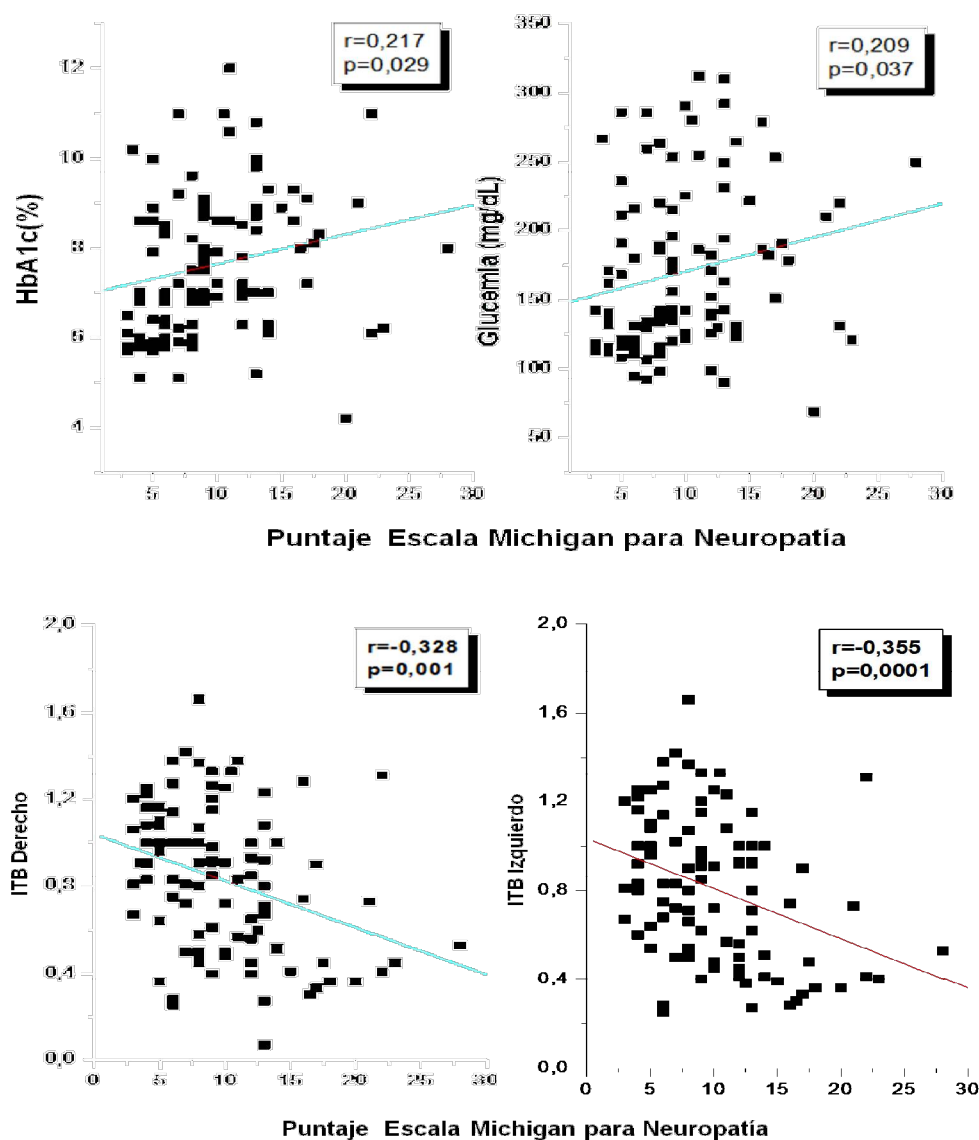


Figura 1. Correlaciones del puntaje de la escala Michigan para neuropatía con la hemoglobina glucosilada (Hb A1c) y el promedio de glucemia (panel superior), y con los índices tobillo/brazo (ITB) derecho e izquierdo (panel inferior), incluyendo todos los pacientes estudiados (casos y controles).

significativa entre la HbA1c o la glucemia con los ITB derecho o izquierdo.

En la tabla V se presentan los aspectos clínicos de los pacientes del grupo de casos con pie diabético; el pie más afectado fue el derecho (60%). Según la clasificación de Wagner, la úlcera grado 2, esto es úlcera profunda sin afectación ósea, fue la más frecuente (32% de los casos), seguido de la grado 3 y 4 (24% cada una). Por su parte, al clasificarlos según la Universidad de Texas, al evaluar la profundidad se encontró que el grado más frecuente fue el grado II (40%), esto es, herida que involucra tendón o cápsula, seguida del grado III (34%- herida penetrante a hueso o articulación) y por último el grado I (26%); al evaluar la presencia o ausencia de infección o isquemia, el estadio B fue el más predominante (40%), esto es úlcera

infectada, seguida del estadio D (34%), es decir infección más isquemia, luego estadio C (22%) y como menos frecuente el estadio A (4%).

En la tabla VI, al realizar el análisis de regresión logística multivariante, tomando en cuenta la presencia o no de pie diabético como variable dependiente, y los factores de riesgo encontrados, es decir, el mal frente al buen control metabólico, la presencia frente a la ausencia de neuropatía, la alteración versus la normalidad del ITB y el antecedente personal o no de pie diabético, como variables independientes, se observa que se pierde la significancia estadística del control metabólico, y se mantienen como factores de riesgo independientes que predicen pie diabético, la presencia de neuropatía, la alteración del ITB y el antecedente personal de pie diabético, con

Tabla V. Características del pie diabético de los pacientes afectados según las clasificaciones de Wagner y Texas

Variab les	Casos n=50
Pié afectado	
Derecho	30 (60,0)
Izquierdo	20 (40,0)
Grado Wagner	
1 (Úlcera Superficial)	10 (20,0)
2 (Úlcera profunda sin afectación ósea)	16 (32,0)
3 (Úlcera profunda con afectación ósea)	12 (24,0)
4 (Gangrena localizada)	12 (24,0)
5 (Gangrena extensa)	--
Grado Texas	
I (Herida superficial)	13 (26,0)
II (Herida que involucra tendón o cápsula)	20 (40,0)
III (Herida penetrante a hueso o articulación)	17 (34,0)
Estadio Texas	
A (No infección ni isquemia)	2 (4,0)
B (Infección)	20 (40,0)
C (Isquemia)	11 (22,0)
D (Infección + isquemia)	17 (34,0)

Datos en en N (%).

Tabla VI. Análisis de regresión logística multivariante de la presencia o no de pie diabético como variable dependiente y los factores de riesgo asociados como variables independientes

Factor de Riesgo	Univariante Valor p	Multivariante Valor p	Odds Ratio; IC 95%
Mal Control Metabólico	0,003	0,098	
			R cuadrado: 0,461
Presencia de Neuropatía	0,0001	0,033	OR: 3,671; IC: 1,113-12,106
Alteración del ITB	0,004	0,007	OR: 4,848; IC: 1,525-15,413
Pie Diabético Previo	0,0001	0,0001	OR: 9,710; IC: 2,945-32,008

un R cuadrado de 0,461, lo que significa que la presencia de estos tres factores de riesgo explican el 46% de los casos con pie diabético de la muestra estudiada.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio permitieron reconocer los principales factores de riesgo para el desarrollo de pie diabético en la muestra en estudio, como son: 1) antecedente de pie diabético, 2) mal control metabólico, 3) presencia de neuropatía y 4) ITB alterado. En relación a los antecedentes personales, el 54% de los pacientes estudiados presentó una úlcera anterior, hallazgo similar ha sido descrito por múltiples autores, como en el estudio observacional de Hurley y cols³⁰, donde el 56% de los pacientes reportaron ulceración previa del pie ($p=0,001$), mientras que Al-Rubeaan y cols¹⁶ encontraron dicho antecedente en el 39,3% ($p=0,0001$) y Wu y cols³¹ reportaron el 35,1%, que también resultó ser significativo; caso contrario ocurre al compararlo con la investigación de Asaad-Khalil y cols³², donde al estudiar 2000 pacientes en un estudio caso-control, la presencia de este antecedente fue de apenas 8%.

Al caracterizar el control metabólico de los pacientes estudiados, el mal control prevaleció en 64% en los casos, resultando esta variable estadísticamente significativa ($p=0,003$) en comparación con los controles, y produciendo un odds ratio de 3,451 para pie diabético. Al respecto, Booya y cols¹³ compararon los factores de riesgo

para presentar pie diabético en un estudio de casos y controles de 110 pacientes, y se encontró que dentro de las variables más determinantes estaba el mal control metabólico ($p < 0,001$), con promedio de glucemia basal de $143,6 \pm 60,2$ en los pacientes casos y de $130,8 \pm 63,5$ en los controles, con valores de HbA1c en los casos de $8,2 \pm 2,5$ mientras que en los controles fue de $7,9 \pm 2,7$; resultados análogos se reportaron en el estudio de Hurley³⁰, en el cual la HbA1c fue mayor en los pacientes que presentaban pie diabético (7,3%) en comparación con los que no lo presentaban (6,9%) ($p=0,0001$). Reforzando estos resultados, en el estudio realizado en Arabia Saudí con 65.534 pacientes¹⁶, el pobre control metabólico prevaleció al comparar los casos (sí pie diabético) frente a los controles (no pie diabético) ($p=0,0001$). En nuestro país, Castellano³³ en el 2011 evaluó el riesgo para desarrollo de pie diabético en el estado Zulia, encontrando resultados similares a los anteriores con glucemia basal de $173 \pm 78,6$ en las pacientes femeninas y de $188,9 \pm 32,5$ para los masculinos, demostrando el mal control metabólico como factor influyente; estos resultados son similares a los nuestros y semejantes en todo el mundo, predominando el mal control en los pacientes con pie diabético.

En nuestro estudio se observó una fuerte asociación entre la presencia de neuropatía y el pie diabético, el 86% de los casos y 52% de los controles tenía neuropatía. Al revisar la literatura mundial, éste es el factor más frecuente y con mayor significancia estadística para pie diabético, tal como lo muestran

Rosales y cols³⁴ en Colombia, en su estudio analítico de casos y controles (100 pacientes para cada grupo), donde la presencia de neuropatía fue más frecuente en el grupo de casos, lo cual mostró significancia estadística ($p < 0,001$; OR: 10,14); resultados similares fueron documentados en China por Wu y cols³¹, en un análisis prospectivo en una cohorte de 296 pacientes, donde hubo neuropatía diabética en el 66,2%, siendo el factor de riesgo de mayor prevalencia entre los estudiados ($p = 0,0001$). Por su parte Chiwanga y cols²⁰ en el 2015 realizan un estudio de corte transversal, que incluyó 404 pacientes, concluyendo que aquellos que presentaron neuropatía tenían 8 veces más probabilidad de presentar una úlcera ($p < 0,001$); en acuerdo con estos resultados Al-Rubeaan y cols¹⁶ destacan la neuropatía entre los predictores de complicación de pie diabético, afectando al 61,98% de los casos que presentaban pie diabético, lo cual contribuyó a un tercio de los casos de úlcera en la cohorte estudiada ($p < 0,001$), similar a estos resultados se encontró concordancia con otras investigaciones^{18,25,32,34,35}.

Al caracterizar la variable clínica de presencia de alteración vascular mediante la determinación del ITB, se pudo constatar de manera consistente su relación directa con la aparición de pie diabético, esto debido a que en esta investigación la alteración del índice fue mayor en los pacientes del grupo de casos con 78%; este hallazgo fue similar al descrito por Alcántara y cols¹⁸ al estudiar la prevalencia de riesgo de amputación en pacientes con pie diabético en 206 pacientes, quienes revelaron en sus resultados alteraciones vasculares en 71,43% de los pacientes, siendo este el segundo factor de riesgo prevalente ($p = 0,001$), precedido por la neuropatía. En apoyo y sustentando la importancia de esta variable también se encuentran Asaad-Khalil y cols³², quienes consiguieron asociación con las complicaciones de pie diabético y antecedente de enfermedad vascular periférica ($p < 0,001$); datos parecidos reseñan Rosales y cols³⁴, asociando las alteraciones vasculares con un riesgo (odds ratio) de 44,33 veces de padecer pie diabético. Semejante a estos resultados están los de Won y cols³⁶ quienes determinaron alteraciones

vasculares con ITB en un estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron 117 pacientes, evidenciando que la presencia de ITB alterado estuvo relacionado positivamente con riesgo de amputación mayor o menor ($p < 0,01$).

Al realizar el análisis de regresión logística multivariante, tomando en cuenta la presencia de pie diabético como variable dependiente, y el mal control metabólico, la presencia de neuropatía, la alteración del ITB y el antecedente personal de pie diabético, como variables independientes, se observa cómo se pierde la significancia estadística del control metabólico, y se mantienen la presencia de neuropatía, alteración del ITB y antecedente personal de pie diabético, resultados similares a otros estudios^{31,33,36,37}. Se confirman estos factores como predictores para desarrollar pie diabético en nuestra población, y se considera muy importante la prevención de alteraciones estructurales como la neuropatía o la angiopatía, a través de mantener un adecuado control metabólico, ya que al presentarse las mismas, pueden conllevar al pie diabético aunque en ese momento se obtenga buen control metabólico.

Estos resultados tienen explicación desde el punto de vista fisiopatológico, ya que un mal control metabólico, con hiperglucemia permanente, activa una serie de rutas metabólicas que tienen notable potencial agresivo para la célula, esto es lo que se conoce como neurotoxicidad de la glucosa; es ejercida a través de varios mecanismos moleculares: la vía de la aldosa-reductasa-sorbitol, la exagerada glicación de las proteínas, el estrés oxidativo celular, la alteración del metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y la activación de determinadas rutas de señalización celular, causando finalmente degeneración axonal, desmielinización segmentaria, y en consecuencia, la neuropatía característica, que supone un daño estructural del nervio y facilita la ulceración del pie. Estos mecanismos también explican las alteraciones vasculares, ya que aumentan la permeabilidad vascular y da como resultado mayor actividad procoagulante, expresión de moléculas de adhesión y entrada de monocitos en la íntima, perturbando la fisiología de los vasos

sanguíneos y favoreciendo la aterogénesis. Cabe destacar que todos estos factores se perpetúan con el mal control metabólico, llevando así a un círculo vicioso^{25,38}.

De acuerdo a las características del pie diabético, en nuestros pacientes, según la clasificación de Wagner, prevaleció el grado 2 (úlceras profundas sin afectación ósea) con un 32%, resultados similares encontraron Verrone y cols³⁷, donde este grado estuvo ocupado por el 84% de los participantes; caso contrario señalan Won y cols³⁶, donde el grado 2 apenas ocupó el 18% de los 117 pacientes estudiados, predominando el grado 1 con 43,4%; por el contrario, Alcántara y cols¹⁸, en un estudio retrospectivo y agrupando los grados en dos grupos, grupo 1: Wagner 2-3 y grupo 2: Wagner 4-5, el grupo 1 ocupó el 35,92%, mientras que el grupo 2 el 64,08%. Para la clasificación de la Universidad de Texas, los resultados de nuestro estudio mostraron mayor frecuencia para la úlcera grado II (34%; herida que involucra tendón o cápsula), siendo concordante con los hallazgos de Rakest y cols³⁹ donde este grado representó un 29,54%; el estadio B (úlceras infectadas) en nuestro estudio representó el 40%, similar a la investigación de Saleem y cols⁴⁰, que representó el 46,4% de las úlceras. Al comparar estas clasificaciones, según la publicación de Jeon y cols⁴¹ en el año 2016, donde realizaron la comparación de cinco sistemas de clasificación de pie diabético como factor predictivo para amputación, concluyeron que los sistemas de Wagner y el de la Universidad de Texas, aunque son relativamente simples de evaluar, fueron los mejores predictores de riesgo de amputación. Todos estos trabajos son comparables con el nuestro, lo que demuestra que los factores de riesgo de los pacientes diabéticos para presentar un pie diabético son similares al resto de la población en el mundo.

Con los resultados obtenidos se concluye que los factores de riesgo asociados a pie diabético encontrados en este trabajo son similares a los reportados en la literatura mundial. El haber sufrido previamente de pie diabético se asoció fuertemente con la aparición de un nuevo evento, y se demostró que el mal control metabólico, así como la presencia del ITB alterado y de neuropatía

periférica se asocian con el riesgo de presentar pie diabético en algún momento de la enfermedad. Se recomienda al personal de salud reforzar la educación en el autocuidado del pie y en mantener un buen control de la enfermedad, así como la realización de un adecuado examen físico en las visitas del paciente a la consulta, con la finalidad de intervenir tempranamente en la aparición de esta complicación de pie diabético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Standards of Medical Care in Diabetes—2019. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl 1):S1-S70.
- Health in the Americas, 2007. Volume I – Regional. World Health Organization. Accesado en abril de 2007. Disponible en: www.who.int/campaigns/world-health.
- Anuario de Mortalidad 2011. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Accesado en abril de 2012. Disponible en: <http://www.bvs.gob.ve/anuario/Anuario2011>.
- Singh N, Armstrong D, Lipsky B. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-228.
- Nabuurs- Franssen M, Huijberts M. Health – related quality of life of diabetic foot ulcer patients and their caregivers. *Diabetology* 2005;48:1906-1910.
- Robbins J, Strauss G, Aron D. Rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetes foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98:489-493.
- Lozano F, González J, March J, Lobos J, Carrasco E, Ros E. “Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg* 2009;50:263-273.
- Armstrong D, Wrobel G, Robbins J. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J* 2007;4:286-287.
- Almaraz M, González-Romero S, Bravo M, Caballero F, Palomo M, Vallejo R, Esteva I, Calleja F, Soriguier F. Incidence of Lower Limb Amputations in Individuals With and Without Diabetes Mellitus in Andalusia (Spain) From 1998 to 2006. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:399-405.
- Icks A, Haastert B, Trautner C, Giani G, Glaeske G, Hoffmann F. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nationwide insurance data, Germany, 2007-2009. *Diabetes Care* 2010; 33:2592-2597.

11. Shahi S, Kumar A, Kumar S, Singh S, Gupta S, Singh T. Prevalence of diabetic foot ulcer and associated risk factors in diabetic patients from North India. *J Diab Foot Comp* 2012;4:83-91.
12. Gohel B, Sharma D, Patel B, Raswan U, Patil S. A study of socio demographic and clinical profile of cases of diabetic foot. *J Diabetes Res* 2012;2:279-281.
13. Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurol* 2005;5:24. doi: 10.1186/1471-2377-5-24
14. Islam S, Harnarayan P, Cawich S, Budhooram S, Bheem V, Mahabir V, Ramsewak S, Aziz I, Naraynsingh V. Epidemiology of diabetic foot infections in an eastern caribbean population: a prospective study. *Perm J* 2013;17:37-40.
15. Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg* 2014;24:83-89.
16. Al-Rubeaan K, Al-Derwish M, Ouizi S, Youssef A, Subhani S, Ibrahim H, Alamri B. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0124446. doi: 10.1371/journal.pone.0124446.
17. Pinilla A, Barrera M, Rubio C, Devia D. Actividades de prevención y factores de riesgo en diabetes mellitus y pie diabético. *Acta Med Colomb* 2014;39:250-257.
18. Alcántara W, Flores R, Garmendia F. Prevalencia y riesgo de amputación en pacientes con pie diabético. *Anales de la Facultad de Medicina* 1999;60:159-164.
19. Camejo M, García A, Rodríguez E, Carrizales M, Chique J. Visión epidemiológica de la diabetes mellitus. Situación en Venezuela. Registro epidemiológico y propuesta de registro. *Programas de detección precoz. Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:2-6.
20. Chiwanga F, Njelekela M. Diabetic foot: prevalence, knowledge, and foot self-care practices among diabetic patients in Dar es Salaam, Tanzania- a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res* 2015;8:1-7.
21. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Guerin C, Bell D, Mechanick J, Pessah-Pollack R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23:1-87.
22. Montiel D, Ortiz R, Escamilla. S, Instituto Mexicano del Seguro Social Seguridad y Solidaridad Social. Nivel de conocimiento para el autocuidado de pies en pacientes diabéticos. Accedido en diciembre 2012. Disponible en: <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/Protocolo-David.pdf>
23. National Health and Nutrition Examination Survey 2000. Centers for Disease Control and Prevention. Accedido en marzo de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
24. Feldman E, Stevens M, Thomas P, Brown M, Canal N, Greene D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289.
25. Beneit M. El Síndrome del “Pie Diabético”: El Modelo de la Clínica Podológica de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid. 2011. Unidad del Pie Diabético y Grupo Interdisciplinar de Estudio de Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid (911744). Accedido en enero 2013. Disponible en: www.ucm.es/data/cont/docs/
26. Armstrong D, Lavery L, Harkless L. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-859.
27. Meggitt B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med* 1976;16:227-332.
28. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot and Ankle* 1981;2:64-122.
29. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes G, Hiatt W, Jönsson B, Lacroix P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-2990.
30. Hurley L, Kelly A, Garrow P, Glynn L, Mcintosh C, Alvarez-Iglesias A. A prospective study of risk factors for foot ulceration: The West of Ireland Diabetes Foot Study. *QJM* 2013;106:1103-1110.
31. Wu L, Hou Q, Zhou Q, Peng F. Prevalence of risk factors for diabetic foot complications in a Chinese Tertiary Hospital, Hunan, China. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3785-3792.
32. Assaad-Khalil A, Zakib A, Abdel R. Prevalence of diabetic foot disorders and related risk factors among Egyptian subjects with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2015;9:297-303.
33. Castellano G. Evaluación de riesgo para

- desarrollo de pie diabético en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (Trabajo especial de grado), Universidad del Zulia 2011;1:1-34. Accesado en octubre 2016. Disponible en www.tesis.luz.edu.ve/tde_arquivos.com.
34. Rosales M, Bonilla J, Gómez A, Gómez C, Pardo J, Villanueva L. Factores asociados al pie diabético en pacientes ambulatorios. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col)* 2012;28:65-74.
 35. Yosof N, Rahman J, Zulkifly A, Che-Ahmad A, Khalid K, Sulong A. predictors of major lower limb amputation among tipe 2 diabetic patients admitted for diabetic foot problems. *Singapore Med J* 2015;56:626-631.
 36. Won SH, Chung CY, Park MS, Lee T, Sung KH, Lee SY, Kim TG, Lee KM. Risk factors associated with amputation-free survival in patient with diabetic foot ulcers. *Yonsei Med J* 2014;55:1373-1378.
 37. Verrone M, de Sá F, Eduardo A, Toledo M. Risk factor for foot amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection. *J Diabetes Res* 2016;2016:8931508
 38. Viedé J, Royo J. Pie diabético. Guía para la práctica clínica. 2da edición. Editorial panamericana. Madrid España. 2013.
 39. Rakest S, Rajesh K, Ashwani J, Jagsir M. Diabetic foot disease-incidence and risk factor: a clinical study. *J Foot Ankle Res* 2016;3:41-46.
 40. Saleem S, Hayat N, Ahmed I, Ahmed T, Rehan A. Risk factors associated with poor outcome in diabetic foot ulcer patients. *Turk J Med Sci* 2017;47:826-831.
 41. Jeon B, Choi H, Kang J, Tak M, Park E. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J* 2017;14:537-545.

CASO CLÍNICO

PSEUDO-PUBERTAD PRECOZ DEBIDA A QUISTES FOLICULARES OVÁRICOS AUTÓNOMOS BILATERALES

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 81-86

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de pseudo-pubertad precoz debida a quistes foliculares ováricos autónomos bilaterales.

Caso Clínico: Paciente femenina de 24 meses de edad que presentó aumento de volumen de ambas mamas seguido por sangrado genital. Al examen físico se observó aumento de volumen de ambas mamas, acompañada de desarrollo de pezones y marcada pigmentación de areolas (etapa 3 de Tanner), con genitales externos y clítoris normales (etapa 1 de Tanner). No vello axilar o púbico. Las pruebas de laboratorio demostraron altas concentraciones de estradiol con valores bajos de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante. La ecografía pélvica demostró la presencia de tumores quísticos que en el ovario derecho medía 6 x 5 cm y en el izquierdo 9 x 6 cm, de paredes lisas, multiloculares, ecos internos gruesos y ausencia de porciones sólidas. El útero normal con endometrio hiperecoico e intacto. Se realizó laparoscopia en la que se encontraron tumoraciones ováricas bilaterales densamente adheridas a los tejidos vecinos, realizando cistectomía ovárica bilateral. El examen histopatológico confirmó el diagnóstico de quistes ováricos funcionales bilaterales benignos. Las concentraciones hormonales se normalizaron luego de la cirugía.

Conclusión: La pubertad precoz está definida por aparición de características puberales en edades inferiores a la edad promedio del inicio de la pubertad y puede ser clasificada en central (o verdadera) y periférica (o pseudo-pubertad). Los quistes foliculares ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas y pueden involucionar espontáneamente o con tratamiento. La cirugía está indicada cuando existen complicaciones.

Palabras Clave: Pseudo-pubertad; pubertad precoz; quistes foliculares; ovario.

PSEUDO-PUBERTY DUE TO BILATERAL AUTONOMOUS OVARIAN FOLLICULAR CYSTS

ABSTRACT

Objective: To report a case of early pseudo-puberty due to bilateral autonomous ovarian follicular cysts.

Clinical case: This is a 24-month-old female patient who presented an increase in the volume of both breasts followed by genital bleeding. The physical examination showed an increase in the volume of both breasts, accompanied by the development of nipples and marked pigmentation of areolas (stage 3 of the Tanner classification), with normal external genitalia and clitoris (stage 1 of Tanner). No axillary or pubic hair was found. Laboratory tests demonstrated high concentrations of estradiol with low levels of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. Pelvic ultrasound showed the presence of cystic tumors measuring 6 x 5 cm in the right ovary

Artículo recibido en: Agosto 2019. Aceptado para publicación en: Junio 2020

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

and 9 x 6 centimeters in the left ovary, with smooth, multilocular walls, thick internal echoes and absence of solid portions. Uterus was normal with hyperechoic and intact endometrium. Laparoscopy was performed in which bilateral ovarian tumors densely adhered to neighboring tissues were found, performing a bilateral ovarian cystectomy. Histopathological examination confirmed the diagnosis of benign bilateral functional ovarian cysts. Hormonal concentrations normalized after surgery.

Conclusion: Precocious puberty is defined by the appearance of pubertal characteristics at ages below the average age at the onset of puberty and can be classified as central (or true) and peripheral (or pseudo-puberty). Autonomous functional ovarian follicular cysts are the most common cause of precocious puberty independent of gonadotropins and may involve spontaneously or with treatment. Surgery is indicated when there are complications.

Keywords: Pseudo-puberty; early puberty; follicular cysts; ovary.

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz está definida por la aparición de características puberales en edades de 2,5 - 3,0 desviaciones estándar inferiores a la edad promedio del inicio de la pubertad. El límite inferior de edad aceptada para el inicio de la pubertad es de 8 años para las niñas y 9 años para los niños¹. La prevalencia reportada de pubertad precoz es casi diez veces mayor en el sexo femenino². Esta puede ser clasificada en central (o verdadera) y periférica (o pseudo-pubertad). Esta última generalmente resulta del exceso de esteroides sexuales, sin activación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y está asociada a diagnóstico de quistes ováricos, hipotiroidismo primario crónico, tumores suprarrenales - gonadales y síndrome de McCune-Albright³.

Los quistes ováricos son comunes en las niñas de todas las edades y la mayoría de ellos no tienen importancia clínica. Aunque ocurren comúnmente (2-5% de las niñas pre-púberes), solo 5% secreta estrógenos y el consiguiente riesgo estimado de pubertad precoz periférica es de 1 en 400 (0,25%)⁴. Los quistes foliculares ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas. Estos aparecen a cualquier edad y pueden involucionar espontáneamente o con tratamiento, para luego reaparecer en cualquier momento de la vida³. Se presenta un caso de pseudo-pubertad precoz debida a quistes

foliculares ováricos autónomos bilaterales.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 24 meses de edad que fue llevada a la consulta por presentar aumento de volumen de ambas mamas desde hacía 5 meses, seguido por 3 episodios de sangrado genital en los 15 días previos. Los padres negaron aumento de peso y talla. Los padres negaban antecedentes de cirugías, uso de drogas o fármacos, patologías endocrinológicas, neurológicas o familiares de pubertad precoz. El nacimiento fue a término con peso y talla apropiado para la edad gestacional.

El examen físico demostró que el peso correspondía al percentil 85 para la edad y la talla al percentil 70 para su edad. Se observó aumento de volumen de ambas mamas, acompañada de desarrollo de los pezones y marcada pigmentación de ambas areolas, correspondiendo a la etapa 3 de la clasificación de Tanner, mientras que los genitales externos y clítoris eran normales y correspondían a la etapa 1 de Tanner. No se encontró vello axilar o púbico. Tampoco se observaron zonas de pigmentación cutánea anormal o deformidades óseas de las extremidades. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Las pruebas de laboratorio demostraron altas concentraciones de estradiol (156 pg/mL) con valores bajos de hormona folículo estimulante (0,1 mUI/mL, valor de referencia, mayor de 4 mUI/mL)

y hormona luteinizante (0,1 mUI/mL, valor de referencia, mayor de 0,3 mUI/mL). Los valores de 17-hidroxiprogesterona, triyodotironina, cortisol, hormona adrenocorticotrópica, prolactina, hormona tiroestimulante estaban dentro de los valores de referencia para la edad. Los valores de los marcadores tumorales (inhibina A, gonadotropina coriónica, CA-125 y alfafetoproteína) estaban dentro de límites normales.

La ecografía pélvica demostró la presencia de tumores quísticos presentes en cada ovario, de paredes lisas, multiloculares, ecos internos gruesos y ausencia de porciones sólidas. El del ovario derecho medía 6 x 5 centímetros y el del izquierdo medía 9 x 6 centímetros, con un volumen combinado de 257 mm³ y puntuación de Sassone de 6 puntos (figura 1). El útero de aspecto normal, medía 3,2 x 2,0 centímetros con endometrio hiperecoico e intacto (figura 2). No se observaron otras patologías abdominales o pélvicas. La determinación de la edad ósea de la paciente era comparable a la de sujetos femeninos de 32 meses según la puntuación de Greulich-Pyle, por lo que fue considerada como normal. Las imágenes de resonancia magnética cerebral



Figura 1. Imagen de ecografía pélvica en la que se observan dos lesiones quísticas de paredes lisas, multiloculares, ecos internos gruesos y ausencia de porciones sólidas, localizadas superior y anterior del útero.



Figura 2. Imagen de ecografía pélvica que muestra útero de tamaño normal para la edad y endometrio hiperecoico e intacto.

no mostraron lesiones o tumoraciones. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de pseudo-pubertad precoz debida a quistes foliculares ováricos autónomos bilaterales.

Se procedió a realizar laparoscopia en la que se encontraron tumoraciones ováricas bilaterales densamente adheridas a los tejidos vecinos. La evaluación de una sección congelada reveló un quiste folicular benigno, por lo que se decidió realizar cistectomía ovárica bilateral. El examen histopatológico demostró pared de quiste folicular revestida por capa de granulosa interna y células de la teca con estroma ovárico circundante compuesto de células fibroblásticas. También se encontraron folículos primordiales dispersos irregularmente, confirmando el diagnóstico de quistes ováricos funcionales bilaterales benignos.

DISCUSIÓN

Existen afecciones benignas que llevan al desarrollo precoz y aislado de ciertas características sexuales secundarias. La pubertad precoz puede clasificarse según la etiología en central (dependiente de gonadotropina) y periférica (independiente de gonadotropina), también conocida como pseudo-pubertad precoz⁴.

En la pubertad precoz central, el mecanismo principal es la activación temprana de la secreción pulsátil de hormonas liberadores de gonadotropinas por el hipotálamo. La causa es idiopática en 80% de los casos y la mayoría de los casos ocurren en niñas⁵. La activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-ovario también puede ser causada por lesiones del sistema nervioso central y la causa más común es el hamartoma hipotalámico⁶, aunque también se han descrito casos secundarios a gliomas ópticos - hipotalámicos, astrocitomas y defectos congénitos en la línea media. Las causas menos comunes incluyen mutaciones genéticas específicas (síndrome de McCune-Albright, mutaciones DAX1) e hipotiroidismo primario⁵.

En la pubertad precoz periférica o pseudo-pubertad precoz, el mecanismo de producción es secreción excesiva de hormonas sexuales derivadas de gónadas, glándulas suprarrenales o fuentes exógenas. Esta forma puede ser apropiada al género (isosexual) o inapropiada (contrasexual) con virilización de niñas o feminización de niños. A diferencia de la central, las gonadotropinas son suprimidas. Los quistes ováricos son comunes en las niñas normales de todas las edades, pero ocasionalmente pueden aumentar de tamaño e incrementar la producción de estrógenos, llevando al desarrollo de las mamas, sangrado o flujo vaginal y/o aumento de volumen de los labios menores^{4,7}.

La evaluación de todos los casos con sospecha de pubertad precoz debe comenzar con la historia clínica completa y el examen físico para establecer la progresión del desarrollo puberal. El inicio, duración y tipo de desarrollo de las características sexuales secundarias pueden proporcionar elementos diagnósticos para determinar la posible etiología del cuadro clínico. En algunos casos, el desarrollo de las glándulas mamarias puede aparecer en un tiempo variable antes del sangrado vaginal. Si bien el desarrollo mamario es el primer signo de pubertad normal, generalmente aparece alrededor de 2 años antes del inicio de la menarquía⁷. Existe evidencia que demuestra que, si una niña con desarrollo precoz de mamas progresa a sangrado genital

en los siguientes 12 meses, es más probable que la causa sea de origen ovárico⁸. Además, ya que las características sexuales secundarias son de feminización, como en el presente caso que fue isosexual, varias etiologías pueden ser excluidas, como arrenoblastoma ovárico, cuya característica principal es la producción de andrógenos.

Las pruebas de laboratorio ayudan a confirmar el diagnóstico de pubertad precoz. Los estudios hormonales pueden identificar la etiología y la necesidad de tratamiento. El primer paso es confirmar si la etiología es periférica o central. La prueba de estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina es la prueba estándar para realizar el diagnóstico. Después de la prueba, las concentraciones de gonadotropinas permanecen bajas en los casos de pubertad precoz periférica, pero aumentan en los casos de pubertad precoz central³. Si las concentraciones de hormona luteinizante están por encima de 5 mUI/mL, se puede diagnosticar pubertad precoz central sin realizar la prueba de estimulación. Sin embargo, en algunos casos con concentraciones basales bajas o intermedias de hormona luteinizante, se debe realizar la prueba para definir el diagnóstico⁹. En este caso no se realizó la prueba, ya que la paciente presentaba valores muy bajos de hormona luteinizante junto con elevación de los valores séricos de estradiol.

Otras pruebas que ayudan a confirmar la posible causa de la pubertad precoz incluyen concentraciones de hormonas sexuales (en especial, estradiol) y marcadores tumorales. Dado que la mayoría de los tumores ováricos son feminizantes, las pruebas de causa de hiperandrogenismo como cortisol, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y 17-hidroxiprogesterona pueden ser innecesarias. Los resultados negativos en los marcadores tumorales proporcionan más evidencia de que la tumoración ovárica quística es la causa del hiperestrogenismo¹⁰.

Los estudios por imágenes permiten establecer la etiología definitiva luego que las pruebas hormonales diferencian la pubertad precoz central de la periférica. La ecografía pélvica ayuda a

diferenciar lesiones benignas y malignas que pueden causar pubertad precoz periférica. El quiste ovárico recurrente o persistente con componente sólido sugiere tumor ovárico. El tumor de células de la granulosa juvenil es la neoplasia ovárica más frecuente en la pubertad precoz periférica³. Los quistes menores de 10 mm de diámetro son clínicamente insignificantes, mientras aquellos asociados a pseudo-pubertad precoz son generalmente mayores de 20 mm de diámetro¹¹ como lo demuestran los hallazgos en este caso. Por otra parte, los cambios uterinos causados por los estrógenos también pueden ser útiles para el diagnóstico. Un volumen uterino mayor a 2,0 cm³ tiene una sensibilidad y especificidad del 89% para el diagnóstico de pubertad precoz¹⁰.

Otro elemento importante a considerar es la velocidad de progresión del desarrollo puberal. El crecimiento generalmente aumenta en los casos de pubertad precoz y puede ser un hallazgo útil¹². La maduración esquelética, medida como edad ósea, suele ser mayor en los casos de pubertad precoz. Una edad ósea mayor a la real sugiere precocidad, al igual que la telarquia prematura. En este caso, la edad ósea, con referencia a la clasificación de Greulich-Pyle, era ligeramente superior a la edad cronológica, pero esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, este hallazgo no excluye la necesidad de evaluaciones adicionales, especialmente si el desarrollo puberal continúa progresando.

Entre los diagnósticos diferenciales de pubertad precoz periférica se debe considerar el síndrome de McCune-Albright. Este trastorno es causado por mutación de la proteína G que conduce a estimulación continua de la función endocrina y está caracterizado por la tríada clínica de pubertad precoz periférica, pigmentación cutánea y displasia fibrosa polioestótica. Los síntomas clínicos del síndrome aparecen de 18 a 40 meses después del diagnóstico de pubertad precoz¹¹.

El manejo de los casos de pubertad precoz periférica se dirige al tratamiento de la patología subyacente. Los quistes ováricos funcionales autónomos son auto-limitados y generalmente

no necesitan tratamiento, ya que involucionan espontáneamente en los 2 - 3 meses siguientes a la detección. Se debe considerar que la exposición prolongada o repetida a estrógenos puede llevar a maduración temprana del eje hipotalámico-pituitario-gonadal, resultando en progresión de la pseudo-pubertad precoz a pubertad precoz central, llamada "pubertad precoz combinada", que puede necesitar tratamiento⁴. El tratamiento intervencionista debe retrasarse para evitar efectos adversos y/o complicaciones¹³. La cirugía está indicada en caso de torsión ovárica, si el desarrollo de características sexuales secundarias continua y si el quiste ovárico no se resuelve o disminuye de tamaño luego de 3 meses⁷. En este caso la persistencia de los tumores por 5 meses, junto con el tamaño y la posibilidad de torsión ovárica llevaron a tomar la decisión de realizar la cirugía. Los inhibidores de la aromataza y moduladores selectivos del receptor de estrógenos pueden contrarrestar los efectos del hiperestrogenismo en la pubertad precoz periférica, sin embargo, no existe consenso en el manejo de quistes ováricos autónomos en niñas pre-púberes. Por esta razón estos tratamientos están reservados solo a casos con síndrome de McCune-Albright^{14,15}.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de características sexuales secundarias en niñas menores de 8 años puede sugerir el diagnóstico de pseudo-pubertad precoz, que generalmente es causada por quistes ováricos funcionales autónomos. Las pruebas de laboratorio permiten diferenciar la pubertad precoz central y periférica. Los quistes ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz periférica. Dado que estos quistes suelen involucionar luego de 2 - 3 meses, se prefiere un tratamiento conservador. La cirugía sólo está indicada si existen signos de torsión ovárica o si el desarrollo puberal y el crecimiento del quiste persisten por más de 3 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:62-89.
2. Topor LS, Bowerman K, Machan JT, Gilbert CL, Kangarloo T, Shaw ND. Central precocious puberty in Boston boys: A 10-year single center experience. *PLoS One* 2018;13:e0199019.
3. Chae HS, Rheu CH. Precocious pseudopuberty due to an autonomous ovarian follicular cyst: case report with a review of literatures. *BMC Res Notes* 2013;6:319. doi: 10.1186/1756-0500-6-319.
4. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. How aggressive should we be? A review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:292-296.
5. Trivin C, Couto-Silva AC, Sainte-Rose C, Chemaitilly W, Kalifa C, Doz F, Zerah M, Brauner R. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:239-245.
6. Chan YM, Fenoglio-Simeone KA, Paraschos S, Muhammad L, Troester MM, Ng YT, Johnsonbaugh RE, Coons SW, Prenger EC, Kerrigan JF Jr, Seminara SB. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGFalpha, or KISS1. *Horm Res Paediatr* 2010;73:312-319.
7. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:164-174.
8. Dwiggin M, Gomez-Lobo V. Current review of prepubertal vaginal bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:322-327.
9. Ságodi L, Sóllyom E, Lombay B, Almási A, Vámosi I. Effect of treatment with gonadotropin releasing hormone analogues in girls with idiopathic central precocious puberty. *Orv Hetil* 2012;153:418-424.
10. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:819-827.
11. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)* 2008;7:170-174.
12. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009;154:882-887.
13. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: An approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2017;96:590-599.
14. Wang X, Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect* 2018;7:1424-1431.
15. de G Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, Spassapan Oliveira Esteves L, Lana Obata Giroto R, Damiani D. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: A long follow-up. *Horm Res Paediatr* 2015;84:184-189.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para co-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.