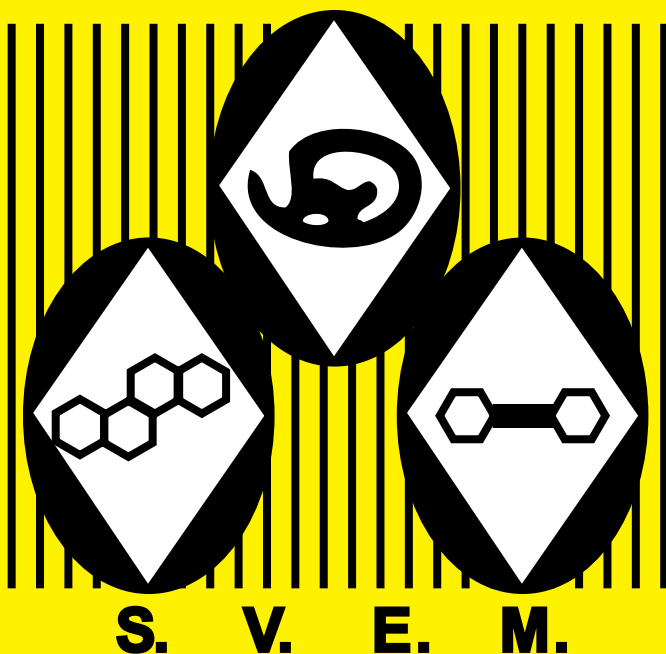


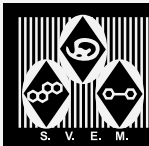
Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 22, número 1: enero - abril 2024. 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
DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM>



COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORA DE PRODUCCIÓN

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2021-2023.

PRESIDENTE:

Roald Gómez.

VICEPRESIDENTA:

Isabela Feo La Cruz.

SECRETARIA:

Mercedes Santomauro.

TESORERA:

Marilyn Cordero.

1er. VOCAL:

Anselmo Palacios.

2do. VOCAL:

Imperia Brajkovich.

DIRECCIÓN de la SVEM:

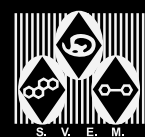
Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

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

Correo: svem1957@gmail.com.



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

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

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

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

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

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

Contenido

Editorial

- ¿REEMPLAZARÁ LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL A LOS MÉDICOS EN UN FUTURO?** 05
Cristhofer Montañez.

Revisión

- ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.** 07
Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Originales

- FENOTIPO CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA.** 17
Sandra Barajas, Nolis Camacho-Camargo, Mariela Paoli, Rafael Santiago-Peña, José Alejandro Villanueva.

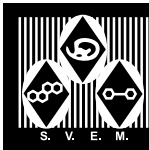
Casos Clínicos

- PSICOSIS AGUDA SECUNDARIA A APOPLEJÍA HIPOFISARIA POSTRAUMÁTICA.** 25
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

- TUMORES ADRENOCORTICALES: UN DIAGNÓSTICO INFRECUENTE EN PEDIATRÍA.** 31
Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Lisette Palma.

- DISGENESIA GONADAL MIXTA 45X/46XY. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 37
Lisette C Palma P, María E Velásquez B, Cristil G Ochoa R, Néstor L Villegas I.

- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 44



Contents

Editorial

- WILL ARTIFICIAL INTELLIGENCE REPLACE MEDICAL DOCTORS IN THE FUTURE?** 05
Cristhofer Montañez.

Review

- NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.** 07
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

- HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST PHENOTYPE AS AN INDICATOR OF CARDIOMETABOLIC RISK IN SCHOOLS AND ADOLESCENTS OF THE CITY OF MÉRIDA, VENEZUELA.** 17
Sandra Barajas, Nolis Camacho-Camargo, Mariela Paoli, Rafael Santiago-Peña, José Alejandro Villanueva.

Clinical Case

- ACUTE PSYCHOSIS SECONDARY TO POST-TRAUMATIC PITUITARY APOPLEXY.** 25
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

- ADRENOCORTICAL TUMORS: AN UNCOMMON DIAGNOSIS IN PEDIATRICS.** 31
Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Lisette Palma.

- MIXED GONADAL DYSGENESIS 45X/46XY. ABOUT A CASE.** 37
Lisette C Palma P, María E Velásquez B, Cristil G Ochoa R, Néstor L Villegas I.

- INSTRUCTIONS TO AUTHORS.** 44

¿REEMPLAZARÁ LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL A LOS MÉDICOS EN UN FUTURO?

Cristhofer Montañez.

Unidad Cardiopulmonar, San Cristóbal, Táchira, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 05-06. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.1.01>

¿En quién confiarían más a la hora de recibir un diagnóstico médico, en un ser humano o en la inteligencia artificial? La respuesta a esta pregunta no es tan importante en este momento, como es el hecho de que ya nos la estamos haciendo. La inteligencia artificial está revolucionando todas las áreas en las que el ser humano se imagine aplicarla, y el campo de la medicina no es una excepción. Ya es capaz de examinar grandes cantidades de radiografías y analizar enormes conjuntos de datos para ayudar a encontrar el mejor diagnóstico, la mejor terapia y de esa manera optimizar la atención en salud de cada paciente. En la actualidad está siendo utilizada para contribuir con un explosivo volumen de investigaciones que buscan potenciar muchas áreas del quehacer médico, pero son fundamentalmente algunas áreas específicas las que llaman la atención; dentro de ellas se encuentran por ejemplo, el diagnóstico y detección temprana de enfermedades que en otrora sólo era conseguido por expertos.

El manejo del *big data* o capacidad sin precedentes de manejar cantidades exorbitantes de imágenes, ha logrado desde el año 2020 igualar juicios clínicos de radiólogos expertos para detección, por ejemplo, de cáncer de mama, llegando a una sensibilidad que rivaliza a galenos que llevan décadas de experiencia¹.

En el campo de la endocrinología, específicamente en la detección de patologías tiroideas como hipo e hipertiroidismo², ya se están haciendo revisiones sistemáticas de decenas de trabajos que incluyen inteligencia artificial y que influirán

indefectiblemente en las nuevas guías de manejo para diagnóstico y tratamiento de nódulos tiroideos o incluso del cáncer de tiroides. En lo que respecta al manejo clínico de enfermedades crónicas, como las estrategias de cuidado en diabéticos, se está tratando de combinar las medidas tradicionales y las de alta tecnología para lograr mejores resultados terapéuticos, realizando una novedosa sinergia en lo mejor que cada enfoque tiene para ofrecer³.

En la prevención y el control temprano de enfermedades, se trata de detectar a través de la inteligencia artificial, factores de riesgo más precisos, específicos y controlables, además del gran potencial de la terapia génica, ayudando a crear nuevas hipótesis y técnicas experimentales para detectar heredabilidad y trastornos relacionados con los genes⁴.

¿Qué hay respecto a la formación médica y la inteligencia artificial?

La inteligencia artificial estará en todas las etapas de formación, no sólo médica sino de todas las áreas del conocimiento, incluso del arte y la cultura. Los beneficios en pocos años serán incalculables, con esto muy probablemente disminuirán los errores de diagnósticos, se reducirá el tiempo de las tareas más monótonas como tomar la historia clínica y explicar esquemas de tratamientos preestablecidos, además permitirá alertar sobre efectos adversos de los medicamentos y procedimientos clínicos, se podrán resolver preguntas frecuentes del paciente, dejará más tiempo para conectar con el enfermo y sus

Artículo recibido en: marzo 2024. Aceptado para publicación en: marzo 2024.

Dirigir correspondencia a: Cristhofer Montañez. Email: cristhoferpostgradoivss@gmail.com

familiares, entre otras elementos que es imposible imaginar en este momento histórico⁵.

La pregunta sería ¿Los médicos podremos mantenernos a la vanguardia de esto?, lo cierto es que nada en la historia humana nos ha preparado para los avances tan rápidos que estamos presenciando en la era de la inteligencia artificial, la misma historia que nos ha mostrado los cambios, para bien o para mal, siempre son resistidos, básicamente porque la ignorancia de lo que viene, de lo novedoso, genera miedo, respuesta natural de nuestro sistema límbico a lo desconocido. Así que ¿Debemos esperar a que los cambios se den y no participar en el proceso? Esto se debe responder con un rotundo no. Esperar a las nuevas guías y algoritmos de diagnóstico y tratamiento puede ser peligroso, porque cuando nos sentemos frente a un paciente en un par de años, podríamos correr el riesgo de estar desactualizados por meses, y como va esta tecnología, hasta semanas de retraso podrían influir en no lograr el mejor desempeño, que es lo mínimo que se espera de nosotros.

¿Se van a quedar ahora sin trabajo los médicos? Nosotros, los médicos actuales, probablemente sí. Hace un poco más de 100 años no se había aislado la insulina, e ignorar su existencia era probablemente algo común en la comunidad médica de ese entonces, cosa impensable actualmente. De la misma forma, en 5 años, un endocrinólogo, internista, médico de familia y demás, que no maneje las herramientas de inteligencia artificial en su día a día, podría sufrir una especie de auto-ostracismo, un suicidio profesional que los médicos de calidad no se permitirán. Lo cierto es que, si un campo de la ciencia está acostumbrado a reordenar, modificar, actualizar e incluso contrariar paradigmas preestablecidos, es la ciencia médica, por lo que, si depende de la capacidad de adaptación del médico moderno, mi confianza de que nos renovaremos con éxito está intacta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacilè S, Lopez J, Chone P, Bertinotti T, Grouin JM, Fillard P. Improving breast cancer detection accuracy of mammography with the concurrent use of an artificial intelligence tool. *Radiol Artif Intell* 2020;2:e190208. doi: 10.1148/ryai.2020190208.
2. Aversano L, Bernardi ML, Cimitile M, Maiellaro A, Pecori R. A systematic review on artificial intelligence techniques for detecting thyroid diseases. *PeerJ Comput Sci* 2023;9:e1394. doi: 10.7717/peerj-cs.1394.
3. Guan Z, Li H, Liu R, Cai Ch, Liu Y, Li J, Wang X, Huang S, Wu L, Liu D, et al. Artificial intelligence in diabetes management: Advancements, opportunities, and challenges. *Cell Rep Med* 2023;4:101213. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101213
4. Vilhekar RS, Rawekar A. Artificial intelligence in genetics. *Cureus* 2024;16:e52035. doi: 10.7759/cureus.52035.
5. Han ER, Yeo S, Kim MJ, Lee YH, Park KH, Roh H, et al. Medical education trends for future physicians in the era of advanced technology and artificial intelligence: an integrative review. *BMC Med Educ* 2019;19:460. doi: 10.1186/s12909-019-1891-5.

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmi¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmi².

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 07-16. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.1.02>

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico, como parte del síndrome metabólico, tiene mecanismos de desarrollo y progresión similares a los descritos para la diabetes mellitus tipo 2. La relación entre estas dos condiciones ha despertado el interés por optimizar los enfoques diagnósticos y terapéuticos, porque su asociación aumenta el riesgo de complicaciones y muerte. Aunque comparten mecanismos fisiopatológicos similares donde la obesidad es la principal causa de la acumulación excesiva de ácidos grasos libres y triglicéridos en el tejido hepático, lo que conlleva a insulinorresistencia, la secuencia de desarrollo sigue siendo desconocida. Para controlar las alteraciones metabólicas observadas en pacientes diabéticos, el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico es crucial. Por lo tanto, las estrategias están centradas en la pérdida de peso, cambios en el estilo de vida, medicamentos para la obesidad y control de las alteraciones metabólicas. El objetivo de esta revisión es evaluar la fisiopatología y tratamiento de las alteraciones metabólicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólico; diabetes mellitus; obesidad; insulinorresistencia; síndrome metabólico.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease, as part of the metabolic syndrome, has mechanisms of development and progression similar to those described for type 2 diabetes mellitus. The relationship between these two conditions has aroused interest in optimizing diagnostic and therapeutic approaches because its association increases the risk of complications and mortality. Although they share similar pathophysiological mechanisms where obesity is the main cause of the excessive accumulation of free fatty acids and triglycerides in the liver tissue, which leads to insulin resistance, the developmental sequence remains unknown. To control the metabolic alterations observed in diabetic patients, treatment of non-alcoholic fatty liver disease is crucial. Therefore, strategies are focused on weight loss, lifestyle changes, medications for obesity, and the control of metabolic alterations. The objective of this review is to evaluate the pathophysiology and treatment of metabolic alterations in nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; diabetes; obesity; insulin resistance; metabolic syndrome.

Artículo recibido en: diciembre 2023. Aceptado para publicación en: febrero 2024.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no infecciosas, como las enfermedades cardio-metabólicas, han desplazado a las enfermedades infecciosas como principal causa de muerte en países desarrollados. La movilización de grandes grupos poblacionales a entornos urbanos y los cambios en los estilos de vida, han llevado a cambios en los indicadores de salud¹.

Existe clara evidencia de una marcada asociación de la obesidad con hipertensión arterial crónica y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos^{2,3}. A finales del siglo pasado fue introducido el concepto de "síndrome metabólico", que incluía componentes como dislipidemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial⁴. Otra enfermedad asociada con el síndrome metabólico es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)^{5,6}. Los conocimientos acumulados han permitido tener una visión amplia del síndrome metabólico y de cada una de las patologías asociadas, al considerar específicamente los factores de riesgo.

El objetivo de esta revisión es evaluar la fisiopatología y tratamiento de las alteraciones metabólicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La EHGNA es una alteración hepática crónica de origen metabólico en sujetos sin factores exógenos que causen daño hepático. Es causada por la acumulación de lípidos dentro de los elementos celulares del lóbulo hepático^{5,6}. Su presencia aumenta el riesgo de aparición de esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis⁷. Además, es la principal etiología de hepatopatías crónicas en el mundo y en algunos casos puede progresar a carcinoma hepatocelular^{8,9}.

Esta condición está asociada a trastornos metabólicos y, según algunos investigadores, es

el componente hepático del síndrome metabólico. La etiopatogenia de la hepatoesteatosis refleja su conexión con los trastornos metabólicos, que afectan a otros sistemas y órganos y teniendo consecuencias mucho más allá del hígado¹⁰⁻¹².

La incidencia de la EHGNA en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 2 es casi 56% mayor que en la población general¹³⁻¹⁵. Este dato es aún más significativo considerando que las hepatopatías generalmente no son valoradas en pacientes diabéticos¹⁶. La falta de vigilancia adecuada aumenta el riesgo de desarrollar formas severas de EHGNA, dificulta el control de la glucemia y contribuye al desarrollo de dislipidemia aterogénica¹⁷.

La coexistencia de DM tipo 2 y EHGNA aumenta el riesgo de resultados adversos en los individuos que las padecen¹⁸⁻²². El hígado, como principal órgano regulador del metabolismo de carbohidratos y lípidos, juega un papel crucial en la patogénesis de la EHGNA. Este órgano es responsable de la síntesis, almacenamiento y metabolismo de glucosa, ácidos grasos y lipoproteínas. La alteración de cualquiera de estas funciones puede conducir a la acumulación de grasa en el hígado, característica principal de la EHGNA. La obesidad, por su parte, se considera una condición patológica inicial que predispone al desarrollo de la EHGNA. El exceso de tejido adiposo visceral produce una serie de cambios metabólicos que favorecen la acumulación de grasa en el hígado, como la insulinoresistencia (IR), la inflamación y la alteración del metabolismo de los lípidos. Sin embargo, la secuencia y mecanismos de desarrollo de los trastornos metabólicos hepáticos característicos en pacientes con DM tipo 2 es prácticamente desconocida.

VÍNCULOS ENTRE ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La piedra angular de la asociación entre la EHGNA y la DM tipo 2 es la obesidad y la IR. Aunque la obesidad es considerada un predictor del desarrollo de varias enfermedades, incluidas

enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, la DM tipo 2 tiene una relación directamente proporcional con el aumento del índice de masa corporal (IMC). Más del 40% de los sujetos con DM tipo 2 son obesos²³. Por otra parte, la IR, característica de los pacientes diabéticos tipo 2, es uno de los sustratos fundamentales del síndrome metabólico²⁴. Por lo tanto, los sujetos con ambas condiciones presentan inicialmente alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y posteriormente de los lípidos, lo que finalmente lleva a la acumulación de estos últimos en los hepatocitos²⁵⁻²⁷. Existen varias teorías que intentan explicar la asociación entre ambas condiciones.

Teoría nutricional.

La ingesta excesiva de grasas, especialmente de grasas saturadas y trans, es un factor de riesgo importante para desarrollar EHGNA. El consumo elevado de estas grasas favorece la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el hígado, lo que produce un defecto en la vía de señalización de la insulina y genera resistencia a la misma²⁸. Esta teoría explica la secuencia de etapas de un mismo proceso, donde la DM es considerada la continuación natural de la infiltración grasa del hígado. Por otra parte, la acumulación excesiva de lípidos hepáticos está asociada a la ingesta de éstos²⁹. Esto es apoyado por el hecho de que la EHGNA está presente en 100% de los sujetos con obesidad abdominal y síndrome metabólico³⁰, mientras que 20 - 47 % tienen esteatohepatitis no alcohólica, una forma de EHGNA con mal pronóstico³¹.

El consumo excesivo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos de fácil digestión provoca la entrada de grandes cantidades de ácidos grasos libres desde el tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo y de allí a diferentes tejidos. Esto produce hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. El tejido adiposo, que tiene función endocrina, cambia su actividad y comienza a producir mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, interleucina-6, entre otros), provocando el desarrollo de un estado de inflamación crónica lentamente progresiva³². Este proceso va acompañado del aumento de la

circulación de ácidos grasos libres hacia el sistema porto-hepático. Esto produce desequilibrio entre el suministro, síntesis y utilización de lípidos en el hígado, los cuales son acumulados en forma de vacuolas dentro de los hepatocitos, llevando al desarrollo de la esteatosis³³.

Los mediadores inflamatorios secretados por el tejido adiposo dañan la membrana de los hepatocitos, provocando la activación del citocromo P450, aumento de la peroxidación lipídica e inducen estrés oxidativo, lo que se traduce en daño hepático. Los hepatocitos sufren apoptosis y necrosis, y aparecen zonas de tejido fibroso. La inflamación hepática crónica conduce en forma gradual al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica^{34,35}.

El factor de necrosis tumoral alfa activa el inhibidor de la kappa quinasa beta en adipocitos y hepatocitos. Ésta acción produce la fosforilación del receptor de insulina tipo 1, lo que reduce su afinidad a la insulina y genera resistencia a la insulina. Esta también es favorecida por los ácidos grasos libres hepáticos, los cuales bloquean la unión de la insulina a la membrana de los hepatocitos. Además, pueden activar directamente el inhibidor de la kappa quinasa beta, lo que induce la fosforilación de los receptores de insulina y la insulinoresistencia³⁵.

La progresión de la EHGNA y la IR también involucra a proteínas que modifican los procesos metabólicos a través de señales autocrinas, paracrinas y endocrinas³⁶. La fetuina-A, sintetizada durante la acumulación excesiva de ácidos grasos libres en el hígado, aumenta la inflamación del tejido hepático y provoca IR tanto en hígado como en músculos. Esto ocurre en respuesta a la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina, lo que conduce a la interrupción de su autofosforilación y señalización en tejidos periféricos. Un estudio encontró que la fetuina-A es un predictor independiente del desarrollo de DM tipo 2³⁷.

Los receptores tipo Toll (TLR) también pueden tener un posible papel en el desarrollo de IR durante la inflamación. Estudios *in vitro*

demuestran asociaciones entre la actividad del TLR4 y el desarrollo de IR³⁸. Los ácidos grasos libres son ligandos del TLR4. Este receptor está presente en los monocitos que, al infiltrarse en el tejido adiposo, se convierten en macrófagos tisulares y secretan quimosinas, las cuales aumentan la inflamación e inhiben la señalización de la insulina al activar el inhibidor de la kappa quinasa beta³⁹.

La IR provoca hiperinsulinemia sistémica relativa, que, por un lado, tiene efectos compensatorios en un intento de compensar la IR periférica, y por otro lado, aumenta los trastornos metabólicos que finalmente conducen al desarrollo de DM tipo 2⁴⁰.

Teoría metabólica

La evidencia disponible de la asociación entre esteatosis hepática e IR, independientemente del IMC y la obesidad general / abdominal, arrojan algunas dudas sobre la teoría nutricional, en la cual la etiología principal es precisamente el desequilibrio entre lípidos ingeridos / sintetizados y su utilización⁴¹. De acuerdo con esta teoría, la propia IR periférica es el punto de partida de la síntesis excesiva y acumulación de ácidos grasos libres en los hepatocitos, creando las condiciones para la muerte celular y el desarrollo de esteatohepatitis. La IR puede ocurrir de diferentes maneras dependiendo del tejido: mientras que en los adipocitos la cantidad de receptores de insulina disminuye, en las células musculares disminuye la actividad de la tirosina quinasa, lo que lleva a alteraciones de la captación de glucosa³².

En personas con sensibilidad normal a la insulina, el aumento de las concentraciones postprandiales de insulina disminuye la actividad de la lipasa y suprime la lipólisis en el tejido adiposo. Esto ayudaría a controlar las concentraciones séricas de glucemia y evitaría la acumulación de grasa corporal. Esto aparece como disminución de la concentración plasmática de ácidos grasos libres y disminución del flujo de estos hacia el hígado. En sujetos con IR cambia la situación: no se produce la inhibición de la lipólisis dependiente de insulina, lo que lleva al aumento de los ácidos grasos libres

que llegan a los hepatocitos⁴². La mayor absorción hepática de ácidos grasos de cadena larga predispone a IR hepática, que es compensada por la estimulación de la gluconeogénesis hepática y aumento de la producción hepática de glucosa⁴³. Paralelamente al aumento de las concentraciones de insulina, también aumentan las concentraciones plasmáticas de glucosa, activación de la gluconeogénesis hepática y disminución de la síntesis de glucógeno y β -oxidación de los ácidos grasos libres. Esto lleva a la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. La síntesis hepática de lípidos es estimulada por el exceso de ácidos grasos de cadena larga. Durante esta síntesis, aparecen lípidos intermedios que provocan inflamación y daño a los hepatocitos⁴⁴.

Según la teoría metabólica, la IR y la DM tipo 2 pueden causar o agravar el curso de la EHGNA, independientemente de la presencia de inflamación y obesidad abdominal⁴⁵.

FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Diferentes grupos han insistido en la necesidad de estudiar la relación entre la EHGNA y el síndrome metabólico para establecer con mayor precisión la patogénesis de la hepatoesteatosis y crear enfoques personalizados para el tratamiento de cohortes de pacientes. Sin embargo, existe una marcada heterogeneidad en los fenotipos clínicos de los pacientes con EHGNA¹².

Aunque la EHGNA está asociada con la obesidad, no todos los sujetos obesos sufren o desarrollan la patología⁴⁶. Alrededor del 30% de los sujetos con peso normal no son metabólicamente saludables. En cuanto a la IR, a pesar de ser fundamental para el desarrollo de la condición, puede estar ausente en algunos pacientes. Las características descritas representan el llamado fenotipo clínico "no obeso" de la EHGNA⁴⁷, que está asociado con mayor frecuencia a polimorfismos de un solo nucleótido en ciertos genes. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo cardio-metabólico y, por lo tanto, requieren seguimiento cuidadoso y tratamiento oportuno⁴⁸⁻⁵⁰.

DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

Las altas concentraciones hepáticas de ácidos grasos libres están asociadas con la acumulación de triglicéridos y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad. Este desequilibrio es la base de la dislipidemia aterogénica, que agrava el pronóstico de los pacientes con DM tipo 2 y EHGNA^{17,51}. Ésta está caracterizada por concentraciones elevadas de triglicéridos, bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y normales o discretamente elevadas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, pero con predominio de partículas de LDL pequeñas, densas y más aterogénicas. Los pacientes con cardiopatía isquémica establecida, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico y DM tipo 2 tienen este fenotipo lipoproteico, que, en gran parte, es responsable del elevado riesgo vascular residual⁵¹.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

El objetivo del tratamiento de la EHGNA asociada a la DM tipo 2 es controlar la IR, la obesidad y la acumulación de la grasa hepática⁵². Debido a los múltiples elementos y la complejidad de la patología, el tratamiento debe tener un enfoque interdisciplinario, cuyos principios fundamentales incluyen restituir la sensibilidad a la insulina, corrección de la dislipidemia aterogénica y restauración del funcionalismo hepático. El tratamiento no farmacológico es fundamental. La modificación del estilo de vida parece ser una forma evidente y eficaz de tratar la EHGNA y la DM, así como su combinación⁵². Si bien existen diversos fármacos que pueden ofrecer mejoría en las alteraciones metabólicas hepáticas, aún no hay estudios clínicos que avalen su eficacia en el tratamiento de la EHGNA^{33,53}. Esta carencia de evidencia científica exige precaución al recomendar cualquier tratamiento farmacológico.

El tratamiento no farmacológico consiste en reducir el peso corporal, mediante la revisión cuantitativa/cualitativa del régimen alimenticio y aumentando la actividad física. La disminución del peso corporal del 10 - 15% restablece

la sensibilidad a la insulina del tejido muscular, produce regresión de la hiperinsulinemia y disminución de la cantidad de grasa visceral^{30,54}. Además, la actividad física tiene efectos positivos sobre el metabolismo lipídico y la esteatosis hepática, incluso en ausencia de pérdida de peso corporal⁵⁵. Tanto el entrenamiento aeróbico como de fuerza tienen ventajas, lo que permite a los pacientes elegir un tipo de actividad preferida y mantener durante más tiempo los beneficios de la modificación del estilo de vida^{7,52,56}.

No existe una combinación ideal y al mismo tiempo universal para el tratamiento nutricional de estos pacientes. Sin embargo, los regímenes dietéticos hipocalóricos en sujetos con sobrepeso, así como la corrección de la composición cualitativa de la dieta en individuos con IMC normal, son necesarios para contribuir a normalizar el metabolismo de carbohidratos y lípidos⁷.

Si no hay mejoría con los cambios en el estilo de vida, el uso de sensibilizadores de insulina para tratar la IR es fundamental. El mecanismo de acción de la metformina es aumentar la sensibilidad de los tejidos mediante la activación de la cAMP quinasa, lo que resulta en supresión de la gluconeogénesis y mayor utilización de glucosa por el tejido muscular. Además de su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos, tiene el potencial de disminuir la acumulación hepática de triglicéridos y la inflamación crónica del tejido adiposo asociada a la obesidad⁵⁷. Sin embargo, hasta la fecha, no existen datos suficientes que apoyen claramente su uso en el tratamiento de la EHGNA.

El uso de tiazolidinedionas, en especial pioglitazona, parece más prometedor. Diferentes estudios han demostrado que su uso mejora la histología hepática, normaliza las concentraciones de alanina aminotransferasa y corrige la IR. Varios estudios, con diferentes duraciones (entre 6 y 36 meses) y dosis (30 - 45 mg/día), han reportado mejorías significativas en la EHGNA en comparación con el placebo^{58,59}. Un estudio de 18 meses de tratamiento informó resolución de la EHGNA en el 51% de pacientes tratados con

pioglitazona, comparado con 19% en el grupo que recibió placebo⁶⁰. Además, existe evidencia de disminución en la progresión de la fibrosis hepática, aunque en algunos estudios no alcanzó significancia estadística en la mejoría de la fibrosis pre-existente⁵⁹. No obstante, el tratamiento a largo plazo con pioglitazona tiene una amplia gama de posibles efectos adversos⁵². Además, no existen recomendaciones para prescribir estos medicamentos en ausencia de DM, lo que limita su uso en el grupo de pacientes con EHGNA sin DM³².

Desde el punto de vista de la prevención de enfermedades cardiovasculares, la prescripción de fármacos hipolipemiantes es considerada como justificada. Los fármacos más utilizados son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de dislipidemia aterogénica en este grupo de pacientes, las estatinas deben utilizarse con precaución debido al alto riesgo de hepatotoxicidad^{7,52}.

Considerando los mecanismos de desarrollo de esteatosis hepática y DM, la corrección de la función hepática debe considerarse como una posibilidad prometedora. Una forma de tratamiento puede ser la administración de fosfolípidos esenciales⁶¹. Su efecto hepatoprotector y estabilizador de membrana es debido a la integración directa de los fosfolípidos a la bicapa lipídica de los hepatocitos dañados, produciendo sustitución de defectos y restauración de la función de barrera de la membrana. La disminución de la viscosidad de las membranas celulares produce un cambio en la actividad funcional de las proteínas receptoras de membrana, incluidos los receptores de insulina³³. Sin embargo, aún son necesarios estudios clínicos a gran escala para confirmar sus beneficios.

Otros tratamientos disponibles para la EHGNA incluyen dos medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la DM tipo 2: los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2i). Ambos tienen

efectos beneficiosos sobre el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico y el riesgo de eventos cardiovasculares⁶²⁻⁶⁴.

Los GLP-1 RA aumentan la secreción de insulina y disminuyen la producción pancreática de glucagón⁶⁵. Parecen actuar por múltiples vías en el hígado, pero no actúan directamente sobre las células hepáticas. Estudios con imágenes muestran una reducción de la grasa hepática tras el tratamiento, pero la evidencia histológica proveniente de biopsias es limitada^{66,67}. Ensayos iniciales reportaron mejoras en la esteatohepatitis no alcohólica con liraglutida y semaglutida, pero no en la fibrosis^{68,69}. En un estudio con enfermedad hepática avanzada, la semaglutida fue segura y ofreció beneficios como un mejor control del azúcar, pérdida de peso y otros, sin mejorar significativamente la fibrosis⁶⁹. Finalmente, la tirzepatide redujo la grasa hepática en comparación con la insulina en un estudio con imágenes⁷⁰. Estos hallazgos sugieren un potencial prometedor para los agonistas del receptor GLP-1 RA en el manejo de la EHGNA, pero se necesita más investigación para confirmar sus efectos a largo plazo y sobre la fibrosis hepática.

Los SGLT-2i actúan inhibiendo la reabsorción renal de glucosa, al aumentar la excreción urinaria de esta⁷¹. Estudios clínicos aleatorios han demostrado que los inhibidores SGLT2 disminuyen la esteatosis hepática, utilizando como medida principal cambios en el contenido de triglicéridos hepáticos medidos por resonancia magnética⁷²⁻⁷⁴. Se ha observado una tendencia similar en estudios con empagliflozina que evaluaron la grasa hepática mediante elastografía transitoria^{75,76}. Otro estudio con ipragliflozina y cambios en el estilo de vida encontró una disminución de la esteatohepatitis y la fibrosis hepática⁷⁷. Una investigación que comparó tofo-gliflozina con glimepirida demostró diferencias significativas en los resultados histológicos entre los grupos⁷⁸. Sin embargo, se necesitan estudios con muestras más grandes que utilicen resultados de biopsias para dilucidar los efectos de los inhibidores SGLT2 en la EHGNA.

CONCLUSIÓN

La asociación entre la EHGNA y la DM tipo 2 sigue siendo objeto de estudio. Diferentes teorías pueden explicar los eventos que llevan a la aparición de IR, que es el elemento clave para su aparición. La combinación de alteraciones metabólicas de ambas enfermedades, así como la influencia mutua entre ambos procesos, debe llevar a un seguimiento más estricto de los pacientes. Es necesario considerar que la EHGNA no está limitada solo al hígado y que la DM es una condición que va más allá de las alteraciones de las concentraciones plasmáticas de glucosa. El plan terapéutico en estos pacientes es corregir la IR, la dislipidemia aterogénica y al mismo tiempo restaurar la función hepática.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rana JS, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Sidney S. Changes in mortality in top 10 causes of death from 2011 to 2018. *J Gen Intern Med* 2021;36:2517-2518. doi: 10.1007/s11606-020-06070-z.
- Lemieux I, Després JP. Metabolic syndrome: Past, present and future. *Nutrients* 2020;12:3501. doi: 10.3390/nu12113501.
- Raya-Cano E, Molina-Luque R, Vaquero-Abellán M, Molina-Recio G, Jiménez-Mérida R, Romero-Saldaña M. Metabolic syndrome and transaminases: systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:220. doi: 10.1186/s13098-023-01200-z.
- Cura Della Redazione A. Insulin: a story 100 years long. *Assist Inferm Ric* 2021;40:236-238. doi: 10.1702/3743.37263.
- Calcaterra V, Verduci E, De Silvestri A, Magenes VC, Siccario F, Schneider L, Vizzuso S, Bosetti A, Zuccotti G. Predictive ability of the estimate of fat mass to detect early-onset metabolic syndrome in prepubertal children with obesity. *Children (Basel)* 2021;8:966. doi: 10.3390/children8110966.
- Ahmadi A, Leipsic J, Feuchtner G, Gransar H, Kalra D, Heo R, Achenbach S, Andreini D, Al-Mallah M, Berman DS, et al. Is metabolic syndrome predictive of prevalence, extent, and risk of coronary artery disease beyond its components? Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcome: an international multicenter registry (CONFIRM). *PLoS One* 2015;10:e0118998. doi: 10.1371/journal.pone.0118998.
- Almobarak AO, Barakat S, Suliman EA, Elmadhoun WM, Mohamed NA, Abobaker IO, Noor SK, Bushara SO, Ahmed MH. Prevalence of and predictive factors for nonalcoholic fatty liver disease in Sudanese individuals with type 2 diabetes: Is metabolic syndrome the culprit? *Arab J Gastroenterol* 2015;16:54-58. doi: 10.1016/j.ajg.2015.06.001.
- Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:22-27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
- Cadar R, Lupascu Ursulescu C, Vasilescu AM, Trofin AM, Zabara M, Rusu-Andriesi D, Ciuntu B, Muzica C, Lupascu CD. Challenges and Solutions in the Management of Hepatocellular Carcinoma Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Life (Basel)* 2023;13:1987. doi: 10.3390/life13101987.
- Bresnahan R, Duarte R, Mahon J, Beale S, Chaplin M, Bhattacharyya D, Houten R, Edwards K, Nevitt S, Maden M, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of MRI-based technologies for patients with non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2023;27:1-115. doi: 10.3310/KGJU3398.
- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:637-653. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.008.
- Mantovani A, Dalbeni A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. *Dig Liver Dis* 2020;52:1519-1520. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.013.
- Bays HE. Why does type 2 diabetes mellitus impair weight reduction in patients with obesity? A review. *Obes Pillars* 2023;7:100076. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100076.
- Oikonomou EK, Khera R. Machine learning in precision diabetes care and cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:259. doi: 10.1186/s12933-023-01985-3.
- En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZE, Tan DJH, Lim WH, Yong JN, Zeng R, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023;72:2138-2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
- Yang LJ, Zhou JZ, Zheng YF, Hu X, He ZY, Du LJ, Gu X, Huang XY, Li J, Li YQ, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with total testosterone in non-overweight/obese men with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2023;46:1565-1572. doi: 10.1007/s40618-023-02006-6.
- Kanwal S, Ghaffar T, Aamir AH, Usman K. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus and its associated risk factors. *Pak J Med Sci* 2021;37:1335-1341. doi: 10.12669/pjms.37.5.4211.
- Salavatizadeh M, Soltanieh S, Ataei Kachouei A, Abdollahi Fallahi Z, Kord-Varkaneh H, Poustchi H, Mansour A, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Santos HO, et al. Association between dietary glycemic index and non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1228072. doi: 10.3389/fendo.2023.1228072.

19. Akin S, Gungor O, Boyuk B, Erman H. Factors related to the presence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a single center study. *Clin Exp Hepatol* 2023;9:272-278. doi: 10.5114/ceh.2023.130665.
20. Eskridge W, Cryer DR, Schattenberg JM, Gastaldelli A, Malhi H, Allen AM, Noureddin M, Sanyal AJ. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: The patient and physician perspective. *J Clin Med* 2023;12:6216. doi: 10.3390/jcm12196216.
21. Grob SR, Suter F, Katzke V, Rohrmann S. The association between liver enzymes and mortality stratified by non-alcoholic fatty liver disease: an analysis of NHANES III. *Nutrients* 2023;15:3063. doi: 10.3390/nu15133063.
22. Xiao J, Zhang X, Zhu C, Gu Y, Sun L, Liang X, He Q. Development, Validation, and Application of a Scoring Model for Non-alcoholic Steatohepatitis. *Obes Surg* 2023;33:3246-3255. doi: 10.1007/s11695-023-06804-y.
23. Ammori BJ, Skarulis MC, Soran H, Syed AA, Elelrisi M, Malik RA. Medical and surgical management of obesity and diabetes: what's new? *Diabet Med* 2020;37:203-210. doi: 10.1111/dme.14215.
24. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23:189-230. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.
25. Ray G, Kumar C. Interrelation of the Risk Factors of NAFLD at various stages of progression of the glycemic status on long-term follow-up. *J Assoc Physicians India* 2022;70:11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0011.
26. Pourteymour S, Drevon CA, Dalen KT, Norheim FA. Mechanisms behind NAFLD: a system genetics perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2023;25:869-878. doi: 10.1007/s11883-023-01158-3.
27. Momeni A, Haghshenas R, Jahromi SR. The association of dietary and lifestyle indices for hyperinsulinemia with odds of non-alcoholic fatty liver disease in Iranian adults: a case-control study. *BMC Nutr* 2023;9:16. doi: 10.1186/s40795-023-00675-3.
28. Khaznadar F, Petrovic A, Khaznadar O, Roguljic H, Bojanic K, Kuna Roguljic L, Siber S, Smolic R, Bilic-Curcic I, Wu GY, Smolic M. Biomarkers for assessing non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *J Clin Med* 2023;12:6561. doi: 10.3390/jcm12206561.
29. Mburu AN, Laving A, Macharia WM, Sande J. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese children seeking ambulatory healthcare in Nairobi, Kenya. *BMJ Open Gastroenterol* 2023;10:e001044. doi: 10.1136/bmjgast-2022-001044.
30. Ivashkin VT, Maev IV, Pavlov CS, Mayevskaya MV, Samsonov AA, Palgova LK, Starostin KM. Safety and effectiveness of essential phospholipids paste in patients with non-alcoholic fatty liver disease or viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:750-757. doi: 10.5152/tjg.2021.20294.
31. Bóldys A, Bułdak Ł, Maligłówka M, Surma S, Okopień B. Potential therapeutic strategies in the treatment of metabolic-associated fatty liver disease. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1789. doi: 10.3390/medicina59101789.
32. Chen X, Liu Z, Liu W, Wang S, Jiang R, Hu K, Sheng L, Xu G, Kou X, Song Y. NF- κ B-inducing kinase provokes insulin resistance in skeletal muscle of obese mice. *Inflammation* 2023;46:1445-1457. doi: 10.1007/s10753-023-01820-7.
33. Yu HH, Wang HC, Hsieh MC, Lee MC, Su BC, Shan YS. Exendin-4 attenuates hepatic steatosis by promoting the autophagy-lysosomal pathway. *Biomed Res Int* 2022;2022:4246086. doi: 10.1155/2022/4246086.
34. Zhu Y, Xu J, Zhang D, Mu X, Shi Y, Chen S, Wu Z, Li S. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769069. doi: 10.3389/fendo.2021.769069.
35. Ziamanesh F, Mohammadi M, Ebrahimpour S, Tabatabaei-Malazy O, Mosallanejad A, Larijani B. Unraveling the link between insulin resistance and Non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): A narrative review. *J Diabetes Metab Disord* 2023;22:1083-1094. doi: 10.1007/s40200-023-01293-3.
36. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev* 2019;40:1367-1393. doi: 10.1210/er.2019-00034.
37. Pathak AK, Tiwari V, Kulshrestha MR, Singh S, Singh S, Singh V. Impact of essential metals on insulin sensitivity and fetuin in obesity-related type 2 diabetes pathogenesis. *J Diabetes Metab Disord* 2023;22:703-712. doi: 10.1007/s40200-023-01193-6.
38. Wang HW, Tang J, Sun L, Li Z, Deng M, Dai Z. Mechanism of immune attack in the progression of obesity-related type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2023;14:494-511. doi: 10.4239/wjcd.v14.i5.494.
39. Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT, Xu S, Kamato D. The role of Toll-like receptors in atherothrombotic cardiovascular disease. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020;3:457-471. doi: 10.1021/acsp.9b00100.
40. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, Fukusato T. Pathology and pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatic tumors. *Biomedicines* 2023;11:2761. doi: 10.3390/biomedicines11102761.
41. Taylor R, Barnes AC, Hollingsworth KG, Irvine KM, Solovyova AS, Clark L, Kelly T, Martin-Ruiz C, Romeres D, et al. Aetiology of type 2 diabetes in people with a 'normal' body mass index: testing the personal fat threshold hypothesis. *Clin Sci (Lond)* 2023;137:1333-1346. doi: 10.1042/CS20230586.
42. Mitrovic B, Gluvic ZM, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? *Arch Med Sci* 2022;19:884-894. doi: 10.5114/aoms/150639. eCollection 2023.
43. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016;17:510-519. doi: 10.1111/obr.12407.

44. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 1:55-65. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.018.
45. Rabøl R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:13705-13709. doi: 10.1073/pnas.1110105108.
46. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease-its pathophysiology, association with atherosclerosis and cardiovascular disease, and treatments. *Int J Mol Sci* 2023;24:15473. doi: 10.3390/ijms242015473.
47. Sun Z, Pan X, Tian A, Surakka I, Wang T, Jiao X, He S, Song J, Tian X, et al. Genetic variants in HFE are associated with non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep* 2023;5:100744. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100744.
48. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
49. Beyene HB, Giles C, Huynh K, Wang T, Cinel M, Mellett NA, Olshansky G, Meikle TG, Watts GF, Hung J, et al. Metabolic phenotyping of BMI to characterize cardiometabolic risk: evidence from large population-based cohorts. *Nat Commun* 2023;14:6280. doi: 10.1038/s41467-023-41963-7.
50. Kang MK, Lee YR, Jang SY, Tak WY, Kweon YO, Song JE, Loomba R, Park SY, Park JG. Impact of metabolic factors on risk of cardiovascular disease in nondiabetic metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatology* 2023;17:626-635. doi: 10.1007/s12072-023-10517-w.
51. Solomon A, Negrea MO, Cipăian CR, Boicean A, Mihaila R, Rezi C, Cristinescu BA, Berghea-Neamtu CS, Popa ML, Teodoru M, Stoia O, Neamtu B. Interactions between metabolic syndrome, MASLD, and arterial stiffening: A single-center cross-sectional study. *healthcare* (Basel) 2023;11:2696. doi: 10.3390/healthcare11192696.
52. Dong Q, Bao H, Wang J, Shi W, Zou X, Sheng J, Gao J, Guan C, Xia H, Li J, Kang P, Xu Y, Cui Y, Zhong X. Liver fibrosis and MAFLD: the exploration of multi-drug combination therapy strategies. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1120621. doi: 10.3389/fmed.2023.1120621.
53. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol* 2015;7:2041-2052. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.2041.
54. Soo J, Raman A, Lawler NG, Goods PSR, Deldicque L, Girard O, Fairchild TJ. The role of exercise and hypoxia on glucose transport and regulation. *Eur J Appl Physiol* 2023;123:1147-1165. doi: 10.1007/s00421-023-05135-1.
55. Barrón-Cabrera E, Soria-Rodríguez R, Amador-Lara F, Martínez-López E. Physical activity protocols in non-alcoholic fatty liver disease management: A systematic review of randomized clinical trials and animal models. *Healthcare* (Basel) 2023;11:1992. doi: 10.3390/healthcare11141992.
56. Hejazi K, Hackett D. Effect of exercise on liver function and insulin resistance markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2023;12:3011. doi: 10.3390/jcm12083011.
57. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Gholipour-Khalili E, Rezazadeh-Gavvani E, Majidazar R, Seraji P, Daneshvar S, et al. Metformin: new applications for an old drug. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2022;34:151-160. doi: 10.1515/jbcp-2022-0252.
58. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307. doi: 10.1056/NEJMoa060326.
59. Huang JF, Dai CY, Huang CF, Tsai PC, Yeh ML, Hsu PY, Huang SF, Bair MJ, Hou NJ, Huang CI, et al. First-in-Asian double-blind randomized trial to assess the efficacy and safety of insulin sensitizer in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2021;15:1136-1147. doi: 10.1007/s12072-021-10242-2.
60. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
61. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases* 2020;8(21):5235-5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.
62. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. New advances in type 1 diabetes. *BMJ* 2024;384:e075681. doi: 10.1136/bmj-2023-075681.
63. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 receptor agonists-effects beyond obesity and diabetes. *Cells* 2023;13:65. doi: 10.3390/cells13010065.
64. Mentz RJ, Brunton SA, Rangaswami J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:316. doi: 10.1186/s12933-023-02023-y.
65. Liu Y, Wei R, Hong TP. Potential roles of glucagon-like peptide-1-based therapies in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9090-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9090.
66. Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108487. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108487.
67. Flint A, Andersen G, Hockings P, Johansson L, Morsing A, Sundby-Palle M, Vogl T, Loomba R, Plum-Mörschel L. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects

- with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1150-1161. doi: 10.1111/apt.16608.
68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
69. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
70. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
71. Yabiku K. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with concurrent type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis: A review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:768850. doi: 10.3389/fendo.2021.768850.
72. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, Kirjavainen AK, Saunavaara V, Iozzo P, Johansson L, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42:931-937. doi: 10.2337/dc18-1569.
73. Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA, El Ameen NF, Abdelfadil Saedii A, Refaie SM, Elsayed AA, Rabea HM. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:1516. doi: 10.3390/ph15121516.
74. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, Farrell K, Sunny NE, Kalavalapalli S, Pettus J, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:812-821. doi: 10.1111/dom.13584.
75. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, Khamseh ME. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther* 2020;37:4697-4708. doi: 10.1007/s12325-020-01498-5.
76. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F, Malek M, Reza Babaei M, Zamani F, Ajdarkosh H, Khoonsari M, Fallah AE, Khamseh ME. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther* 2021;12:843-861. doi: 10.1007/s13300-021-01011-3.
77. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 2022;6:120-132. doi: 10.1002/hep4.1696.
78. Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Iida N, et al. Comparison of tofogliflozin and glimepiride effects on nonalcoholic fatty liver disease in participants with type 2 diabetes: A randomized, 48-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care* 2022;45:2064-2075. doi: 10.2337/dc21-2049.

FENOTIPO CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA.

Sandra Barajas¹, Nolis Camacho-Camargo^{1,2}, Mariela Paoli³, Rafael Santiago-Peña⁴, José Alejandro Villanueva¹.

¹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Nutrición y Crecimiento, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ³Servicio de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela. ⁴Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Valera “Dr. Pedro Emilio Carrillo”, Universidad de Los Andes, Valera, Estado Trujillo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 17-24. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.1.03>

RESUMEN

Objetivo: Identificar la frecuencia del fenotipo cintura hipertrigliceridémica (Cint/HTg) y su asociación con factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Método: Estudio observacional, analítico, transversal. Se estudiaron 1292 individuos entre 7 y 18 años de edad, procedentes de instituciones educativas públicas y privadas. Se evaluaron medidas antropométricas, presión arterial, concentraciones de lípidos, glucemia e insulina. Se calculó el HOMA-IR como indicador de resistencia a la insulina. Se determinó fenotipo Cint/HTg.

Resultados: El fenotipo Cint/HTg se encontró en 35 sujetos (2,7%), sin diferencia por sexo, edad o tipo de institución educativa. Se evidenciaron mayores valores de índice de masa corporal, insulina basal, HOMA-IR, colesterol NoHDL, colesterol total y menores niveles de colesterol HDL ($p=0,0001$), en relación con los pacientes sin el fenotipo. La presión arterial, tanto sistólica como diastólica, estuvo más elevada en los sujetos con el fenotipo ($p<0,005$). Se demostró una asociación significativa del fenotipo Cint/HTg con sobrepeso-obesidad ($p=0,0001$; OR:166,48; IC95%:22,66-1222,87), cHDL bajo ($p=0,0001$; OR:7,30; IC:3,64-14,64), cNoHDL alto ($p=0,0001$; OR:4,89 IC:2,05-11,65) y con resistencia a la insulina ($p=0,01$; OR:3,68; IC:1,12-11,21).

Conclusión: En esta muestra de niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, se obtuvo una baja frecuencia del fenotipo Cint/HTg, pero con una fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular reconocidos. Estos resultados ratifican la utilidad de esta herramienta para despistaje de riesgo cardiometabólico.

Palabras claves: Obesidad; circunferencia de cintura; triglicéridos; insulina basal; dislipidemia.

HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST PHENOTYPE AS AN INDICATOR OF CARDIOMETABOLIC RISK IN SCHOOLS AND ADOLESCENTS OF THE CITY OF MÉRIDA, VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: To identify the frequency of the hypertriglyceridemic waist (HTg/Waist) phenotype and its association with cardiometabolic risk factors in school children and adolescents from the city of Mérida, Venezuela.

Artículo recibido en: agosto 2023. Aceptado para publicación en: noviembre 2023.
Dirigir correspondencia a: Nolis Camacho-Camargo. Email: nolispediatra@hotmail.com

Methods: Observational, analytical, cross-sectional study. A total of 1292 individuals between 7 and 18 years of age, from public and private educational institutions, were studied. Anthropometric measurements, blood pressure, and lipid, blood glucose and insulin concentrations were determined. HOMA-IR was determined as an indicator of insulin resistance. The HTg/Waist phenotype was determined.

Results: The HTg/Waist phenotype was found in 35 subjects (2.7%), without difference by sex, age or type of educational institution. Higher values of body mass index, basal insulin, HOMA-IR, NoHDL cholesterol, total cholesterol and lower levels of HDL cholesterol were evident ($p=0.0001$), in relation to patients without the phenotype. Blood pressure, both systolic and diastolic, was higher in subjects with the phenotype ($p<0.005$). A significant association of the HTg/Waist phenotype was demonstrated with overweight-obesity ($p=0.0001$; OR:166.48; 95% CI:22.66-1222.87), low HDL-C ($p=0.0001$; OR: 7.30; CI:3.64-14.64), high NoHDL-C ($p=0.0001$; OR:4.89 CI:2.05-11.65) and with insulin resistance ($p=0.01$; OR:3.68; CI:1.12-11.21).

Conclusion: In this sample of children and adolescents from the city of Mérida, a low frequency of the HTg/Waist phenotype was obtained, but with a strong association with recognized cardiovascular risk factors. These results confirm the usefulness of this tool for cardiometabolic risk screening.

Keywords: Obesity; waist circumference; triglycerides; basal insulin; dyslipidemia.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad infantil es alta tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; según la OMS, en el año 2020, alrededor de 340 millones de niños y adolescentes entre 5 y 19 años de edad tenían sobrepeso u obesidad¹⁻³. En Venezuela, en el Estudio Nacional de Prevalencia de Sobrepeso, Obesidad y Factores Exógenos Condicionantes, realizado por el Instituto Nacional de Nutrición⁴, se reportó en escolares de 7 a 12 años ($n=5572$), un 15% de déficit ponderal, 18% de sobrepeso y 10% de obesidad (28% de exceso), mientras que en jóvenes de 13 a 17 años de edad ($n=6117$) se encontró un 17% de déficit, 12% de sobrepeso y 9% de obesidad (21% de exceso), resultados que reflejan la presencia de la doble carga nutricional⁵. En Mérida, en una muestra representativa de escolares, se encontró 9,8% de déficit, 9,5% de sobrepeso y 7,9% de obesidad (17,4% de exceso)⁶.

La obesidad, la dislipidemia y otros factores de riesgo cardiometabólicos (FRCM), se asocian con marcadores subclínicos de aterosclerosis en niños y adolescentes, y a largo plazo, con mortalidad precoz en la edad adulta⁷. En la última década se ha demostrado claramente la relación entre obesidad en la infancia y desarrollo de síndrome metabólico (SM) en el adulto joven, así como su

asociación con la presentación precoz de diabetes mellitus tipo 2^{8,9}, lo que ha dado importancia a la definición de SM en pediatría^{10,11}.

El SM es una entidad integrada por diversas anomalías metabólicas que incluye obesidad central, hipertensión arterial, triglicéridos altos, colesterol HDL (cHDL) bajo e hiperglucemia en ayunas, cada uno es un factor independiente de riesgo cardiovascular, y en conjunto, tienen un efecto sinérgico en el riesgo aterogénico y en el riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y diabetes¹²⁻¹⁴. En un estudio local, la prevalencia de SM en niños y adolescentes fue de 2,2% y aumentó a 18,3% en los obesos¹⁴. Existen controversias entre las diferentes clasificaciones y los puntos de corte que deben utilizarse para cada uno de los elementos del SM, siendo la obesidad central un componente clave para el diagnóstico¹⁵⁻¹⁸.

Se ha postulado a la relación entre la medida de la circunferencia de la cintura (CC) mayor al percentil 90, marcador de la adiposidad intraabdominal, y los niveles de triglicéridos (Tg) en ayunas por encima del percentil 90, indicador de disfunción del tejido adiposo, como un índice pronóstico de deterioro cardiometabólico, de aumento de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad coronaria¹⁹⁻²¹. Éste índice se ha denominado

fenotipo cintura hipertriglicéridémica (Cint/HTg), y la literatura encontrada al respecto es escasa²²⁻²⁴, por lo que el propósito de este estudio fue evaluar la frecuencia del fenotipo Cint/HTg y su asociación con FRCM en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal. La muestra de niños y adolescentes fue tomada de la data del estudio “Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular”²⁶ y del proyecto “Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)”¹⁴. Estuvo conformada por 1292 niños y adolescentes entre 7 y 18 años de edad de las diferentes unidades educativas públicas y privadas del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida. Se excluyeron los sujetos que padecían enfermedades crónicas (endocrinopatías, cardiopatías, nefropatías, afecciones inmunológicas e infecciones), que ingerían fármacos que pudieran alterar los parámetros a estudiar y las adolescentes embarazadas. Los datos específicos sobre la muestra se encuentran detallados en artículos previos^{14,25}.

Procedimiento: Se tomaron variables antropométricas y clínicas que incluyeron la medida de peso, talla, CC y presión arterial (PA). Se calculó el índice de masa corporal (IMC): peso en kilos dividido entre el cuadrado de la talla en metros. Como referencia para determinar el estado nutricional se utilizaron las curvas venezolanas en percentiles de FUNDACREDESA²⁶. Se tomó como normopeso el IMC ubicado entre el percentil (pc) 10 y el pc 90; sobrepeso entre pc 90 y pc 97; obesidad mayor al pc 97 y bajo peso menor al pc 3 para la edad y el sexo. La CC se consideró aumentada cuando se encontró por encima del pc 90 del grupo estudiado²⁵. Se tomó como presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) normales-altas cuando las cifras estuvieron entre los pc90 y 97 y como HTA las superiores al pc97¹⁴.

Las variables bioquímicas se determinaron con una muestra de sangre venosa tomada en la región antecubital del brazo con el paciente en estado de ayuno (10 horas). Se determinaron glucemia, insulina basal y lipidograma. Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) según la fórmula: $\text{Insulinemia (uU/mL)} \times \text{Glucemia (mmol/L)} / 22,5$ ²⁷. Se consideró elevada una glucemia mayor de 100 mg/dL, y para la categorización de la insulina y los lípidos, se usaron las referencias locales^{14,27}; se consideró el Ct, Tg, cLDL y cNoHDL elevados, si estaban mayores al pc 90 y el cHDL bajo, si estaba menor al pc 10 para la edad y el sexo. Los valores de insulina y HOMA-IR se consideraron altos si se encontraban mayores al pc 95 de la población²⁷. Se realizó la evaluación de los caracteres sexuales secundarios para la determinación del estadio puberal según los estándares de referencia de Tanner²⁸.

Se determinó la frecuencia del fenotipo Cint/HTg entre los participantes, esto es, aquellos sujetos que presentaron tanto la CC como la concentración de Tg por encima del pc 90 para su edad y sexo.

Análisis Estadístico: Las variables continuas son presentadas en media y desviación estándar, las variables categóricas en número y porcentaje. Para determinar la diferencia entre los promedios de las variables continuas se aplicó la prueba T de Student para variables independientes. Se aplicó la prueba chi cuadrado para establecer asociaciones entre variables categóricas, y cuando fue pertinente, se determinó el odds ratio y el intervalo de confianza. Se utilizó el programa SPSS versión 22 para Windows y se consideró estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra estudiada fue de 1291 pacientes, 50,5% (n= 653) del sexo femenino y 49,5% (n=639) del masculino. El 52,6% provenía de una institución educativa pública y el 47,4% de una privada. La edad promedio fue de $11,70 \pm 3,3$ años (rango 7-18

años). El 10,7% mostró un IMC bajo, la mayoría, el 70,1% presentó normopeso, 10,8% sobrepeso y 8,4% obesidad. No hubo diferencias significativas por sexo (Tabla I).

En la población estudiada, el 10,2% (n=132) presentó CC > pc 90 (obesidad abdominal), el 11,8% (n=152) triglicéridos > pc 90 (hipertriglicéridemia) y el 2,7% (n=35) presentó el fenotipo Cint/HTg, esto es, las dos alteraciones presentes en el mismo individuo (Figura 1).

En los 35 pacientes con fenotipo Cint/HTg se evidenciaron valores mayores de IMC ($p=0,0001$), de TAS y TAD ($p<0,005$), de insulina basal, HOMA-IR, triglicéridos, colesterol total, colesterol No HDL ($p=0,0001$) y niveles menores de cHDL ($p=0,0001$), en comparación con los sujetos sin el fenotipo (Tabla II). En relación a las características demográficas de los pacientes con y sin el Fenotipo Cint/HTg, no se evidenció diferencia estadística en lo referente a sexo, edad e institución educativa.

Se demostró una asociación significativa del fenotipo Cin/HTg con el sobrepeso-obesidad (97,1 frente a 17%; $p=0,0001$), con un riesgo 166 veces mayor de presentar esta condición si se tiene el fenotipo (IC95%: 22,66-1222,87); de igual manera se observó asociación con un cHDL bajo (42,9 frente a 9,3%; $p=0,0001$;

OR:7,30; IC95%: 3,64-14,64), con un cNoHDL elevado (20 frente a 4,9%; $p=0,0001$; OR: 4,89; IC95%: 2,05-11,65) y con un HOMA-IR alto (16,7 frente a 5,2%; $p=0,01$) con un riesgo 3,68 veces mayor de presentar este estado de resistencia a la insulina si presenta el fenotipo (IC95%: 1,12-11,21) (Tabla III).

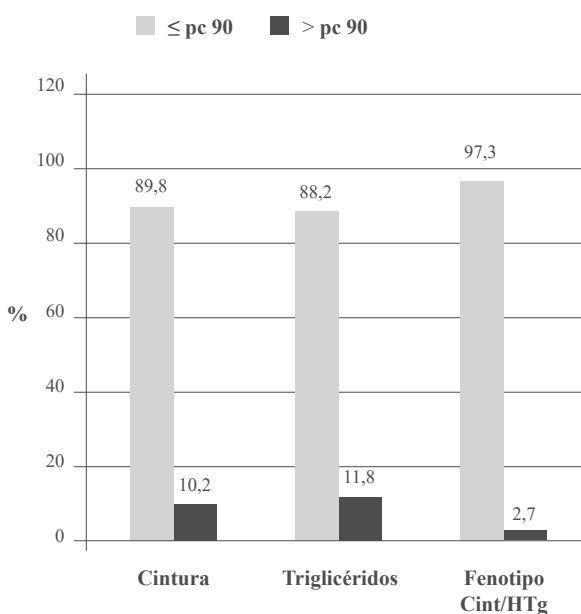


Fig. 1. Distribución de los participantes según la presencia o no de alteración de la medida de Cintura, Triglicéridos y Fenotipo Cint/HTg.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los participantes según sexo.

VARIABLES	Femenino n=652 (50,5)	Masculino 639 (49,5)	Total n=1291 (100)
Institución			
Pública	343 (26,6)	336(26,0)	679 (52,6)
Privada	309 (23,9)	303(23,5)	612 (47,4)
Edad (años)			
	11,93 ± 3,29	11,47 ± 3,29	11,70 ± 3,30
7-9 años	220 (17,0)	252 (19,6)	472 (36,6)
10-13 años	216 (16,7)	228 (17,7)	444 (34,4)
14-18 años	216 (16,7)	159 (12,3)	375 (29,0)
Estado Nutricional IMC			
IMC Bajo	72 (5,6)	66 (5,1)	138 (10,7)
IMC Normal	458 (35,5)	447 (34,6)	905 (70,1)
Sobrepeso	60 (4,6)	79 (6,1)	139 (10,8)
Obesidad	62 (4,8)	47 (3,6)	109 (8,4)

Datos en n (%) y X±DE.

Tabla II. Valores de los factores de riesgo cardiovascular según la presencia o no del Fenotipo Cintura/Hipertriglicéridémica (Fenotipo Cint/HTg).

Factores Riesgo	Si Fenotipo Cint/HTg n=35 (2,7%)	No Fenotipo Cint/HTg n=1256 (97,3%)
IMC (kg/m ²)	26,10 ± 3,14***	18,78 ± 3,66
TAS (mm Hg)	104,54 ± 13,44*	98,57 ± 12,10
TAD (mm Hg)	67,68 ± 9,49*	64,35 ± 8,64
Glucemia (mg/dL)	87,80 ± 7,47	85,63 ± 9,02
Insulina Basal (mU/mL)	7,11 ± 4,24***	3,47 ± 3,30
HOMA-IR ^c	1,53 ± 0,92***	0,73 ± 0,71
Triglicéridos (mg/dL)	188,05 ± 76,60***	79,77 ± 43,18
Colesterol Total (mg/dL)	171,71 ± 30,90**	155,39 ± 28,69
cHDL (mg/dL)	33,5 ± 8,80***	44,24 ± 10,00
cLDL (mg/dL)	100,89 ± 29,49	95,32 ± 24,82
cNoHDL (mg/dL)	138,20 ± 29,13***	111,15 ± 27,00

Datos en X±DE. TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; HOMA-IR realizado en 916 sujetos; cLDL: Colesterol de la lipoproteína de alta densidad; cHDL: Colesterol de la lipoproteína de baja densidad; cNoHDL: Colesterol no HDL. *p<0,005. ** p=0,001. *** p=0,0001.

Tabla III. Alteraciones lipídicas y del metabolismo de los carbohidratos según la presencia o no del Fenotipo Cintura Hipertriglicéridémica (Fenotipo Cin/HTg).

Factores Riesgo	Si Fenotipo Cint/HTg n=35 (2,7%)	No Fenotipo Cint/HTg n=1256 (97,3%)	Valor p; Odds ratio IC 95%
Sob-Obesidad	34 (97,1)**	213 (17,0)	0,0001; OR: 166,48 IC: 22,66-1222,87
cHDL < pc 10	15 (42,9)**	117 (9,3)	0,0001; OR: 7,30 IC: 3,64-14,64
cNoHDL > pc 90	7 (20,0)**	61 (4,9)	0,0001; OR: 4,89 IC: 2,05-11,65
HOMA-IR > pc 95	4 (16,7)*	46 (5,2)	0,01; OR: 3,68 IC: 1,12-11,21

Datos en n (%). * p=0,001. ** p=0,0001. cHDL: Colesterol de la lipoproteína de baja densidad; cNoHDL: Colesterol no HDL; HOMA-IR realizado en 916 sujetos.

DISCUSIÓN

En esta muestra de niños y adolescentes, el 2,7% (n=35) presentó el fenotipo Cin/HTg, frecuencia menor a la reportada por Conceicao-Machado y col²⁹ en Brasil de 7,2%, por Esmailzadeh y col³⁰ en Irán de 6,4%, por Hernández-Gutiérrez y col³¹ en Cuba de 15,1% y por Ruiz-Fernández y col³² en Venezuela de 9,8%. Es similar a la frecuencia señalada por Pereira en Brasil de 2,6%³³, por García y col en Perú de 2%³⁴ y por Ma y col en China de 3,8%³⁵. La diferencia puede deberse a

que esta investigación incluyó sujetos desde los 7 a 18 años de edad, mientras que los estudios señalados eran en adolescentes, etapa donde ocurren importantes cambios hormonales. Ruiz-Fernández y col³² refieren mayor frecuencia de fenotipo Cin/HTg, al avanzar la maduración sexual, sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias en la frecuencia del fenotipo por edad. También es importante considerar diferencias en los puntos de corte utilizados para la CC y los triglicéridos, ya que usamos valores propios; además, la etnia, las diferencias en el estilo de vida, la alimentación,

entre otros factores, pueden explicar los resultados de la prevalencia variada del fenotipo Cin/HTg.

En relación al sexo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos que presentaban y aquellos que no presentaban el fenotipo Cin/HTg, coincidiendo con Conceicao-Machado y col²⁹. La literatura señala que en la edad adulta está más afectado el sexo femenino^{19,21}, lo que puede relacionarse con el uso de anticonceptivos orales, el embarazo, el síndrome de ovario poliquístico, la menopausia, que conllevan cambios en la distribución de la grasa corporal, mayor riesgo de hipertensión arterial, elevación de niveles de lípidos plasmáticos y resistencia a la insulina³⁶. Sin embargo, no todos los estudios evidencian este predominio²⁰.

La adiposidad central del fenotipo Cin/HTg, manifestada por una elevación de la CC, se ha asociado con trastornos lipídicos, con resistencia a la insulina y elevación de marcadores de aterosclerosis, indicando que en la medida que aumenta la adiposidad, mayores son los riesgos cardiometabólicos^{20,29,30}. En nuestro estudio se demostró una clara asociación y mayor riesgo de sobrepeso-obesidad, de cHDL bajo, de cNoHDL alto y de resistencia a la insulina en el grupo de niños y adolescentes con el fenotipo. En concordancia con nuestros datos, Querales y col²⁴ en 89 sujetos mayores de 18 años en una comunidad rural y una urbana de Venezuela, encontró que el fenotipo Cin/HTg en el grupo total se asoció estadísticamente con la presencia de insulinoresistencia y obesidad, refiriendo que es bien conocido que los individuos con obesidad abdominal tienden a tener hipertriglicéridemia y valores disminuidos de cHDL, así como concentraciones elevadas de partículas pequeñas y densas de cLDL y apolipoproteína B, caracterizando un perfil lipídico aterogénico. La actividad lipolítica en los adipocitos es elevada, llevando a un incremento de ácidos grasos libres y en consecuencia, acumulación celular en el tejido hepático, muscular y pancreático²⁴. Este exceso de ácidos grasos libres en hígado, provee sustratos para la producción hepática de triglicéridos, además de inducir hiperinsulinemia^{19,30,31}.

En relación a la PA, sus niveles fueron significativamente más altos en los sujetos con el fenotipo Cint/HTg, aunque aún dentro del rango normal; al respecto, Ruiz-Fernández y col, en 96 adolescentes en Venezuela, encontraron que este fenotipo era capaz de predecir PA elevada³².

Al abordar otros factores de riesgo cardiovascular asociados al fenotipo Cint/HTg, en el perfil bioquímico, se apreciaron valores más elevados de insulina basal y del índice HOMA-IR, llamando la atención, que en otras publicaciones consultadas, dichas variables no fueron reportadas en niños; en trabajos realizados en adultos, el fenotipo Cint/HTg se ha planteado como un marcador del exceso de grasa, sobre todo la visceral, siendo ésta última la causa más común de resistencia a la insulina, que es un factor etiopatogénico importante en el desarrollo de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia^{30,31} y DM tipo 2 en niños³⁷. La mayor parte de los pacientes con el fenotipo Cint/HTg presentaban dos o más factores de riesgo cardiovascular, lo que concuerda con la literatura publicada^{19,32,38}.

Los sujetos de esta investigación mostraron prevalencias significativamente más altas de todos los factores de riesgo metabólico, excepto glucosa elevada en ayunas, coincidiendo con otros estudios en Venezuela³², Brasil²⁹ e Irán³⁰; por el contrario, Ribas de Farias y col en Brasil³⁶, señalaron un aumento de 3,87 mg/dL en la glicemia media en ayunas y de 3,67 mm Hg en la presión arterial sistólica media en sujetos con fenotipo Cint/HTg, durante un año de seguimiento.

Lemieux y col intentan explicar un modelo hipotético donde la CC es equivalente a los niveles de insulina y Apo B, mientras que la concentración de los triglicéridos denota el fenotipo de las partículas de LDL, por lo tanto, este sería el fundamento para utilizar este indicador como la nueva triada metabólica aterogénica³⁹. A esto se le suma el valor de los triglicéridos como factor de riesgo, por si solos, puesto de manifiesto por Raposeiras-Roubin y col, en individuos con bajo o moderado riesgo cardiovascular, como es la mayoría de la población; los autores señalan que

niveles altos de triglicéridos se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis, incluso en pacientes con colesterol LDL normal, lo que tiene implicaciones importantes ya que se tendría que hacer hincapié en la necesidad de controlar no solo el cLDL sino también los niveles de triglicéridos⁴⁰.

En conclusión, en esta muestra de niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, se obtuvo una baja frecuencia del fenotipo Cint/HTg, pero con una fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular reconocidos como el sobrepeso-obesidad, la disminución del cHDL, la elevación del cNoHDL y la resistencia a la insulina. Estos resultados ratifican la utilidad de esta herramienta para despistaje de riesgo cardiometabólico. Se requieren estudios observacionales en otras muestras representativas de la población venezolana.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Obesity and overweight. WHO 2024. Accesado en febrero 2024. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Gluckman P, Nishtar S, Armstrong T. Ending childhood obesity: a multidimensional challenge. *Lancet* 2015;385:1048-1050. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60509-8.
- Torres-González E, Zamarripa-Jáuregui R, Carrillo-Martínez J, Guerrero-Romero F, Martínez-Aguilar G. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños escolares. *Gac Méd Méx* 2020;156:184-187. Doi: 10.24875/gmm2000564.
- Instituto Nacional de Nutrición. Sobrepeso y obesidad en Venezuela. Primera edición. Colección Lecciones Institucionales. Fondo Editorial Gente de Maíz. Caracas 2012. Accesado en febrero 2023. Disponible en: <https://www.inn.gob.ve/pdf/libros/sobrepeso.pdf>.
- Blanco M, Landaeta M, Herrera M, Sifones Y. La doble carga de desnutrición y obesidad en Venezuela. *An Venez Nutr* 2014;27:77-87.
- Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, Cichetti R, Villarroel V, Fargier A, Arata-Bellabarba G. Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2009;56:218-226. Doi: 10.1016/S1575-0922(09)71404-4.
- Reyes Y, Paoli M, Camacho N, Molina Y, Santiago J, Lima M. Espesor del tejido epicárdico en niños y adolescentes con factores de riesgo cardiometabólico. *Endocrinol Nutr* 2016;63:70-78. Doi: 10.1016/j.endonu.2015.09.007.
- Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi M, Balsamo A, Bellone S, Bergamini M, Bernasconi S, Bona G, Calcaterra V, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018;44:88. Doi: 10.1186/s13052-018-0525-6.
- DeBoer MD, Filipp SL, Gurka MJ. Geographical variation in the prevalence of obesity and metabolic syndrome among US adolescents. *Pediatr Obes* 2019; 14: e12483. Doi:10.1111/ijpo.12483.
- Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas M, de Koning L, Delgado-Lista J, Díaz-López A, Drevon CA, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev* 2017;75:307-326. Doi:10.1093/nutrit/nux014.
- Higgins V, Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC* 2017; 28: 25-42. Accesado el 05/07/2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387698/>.
- Chowdhury MZI, Anik AM, Farhana Z, Bristy PD, Al Mamun BMA, Uddin MJ, Fatema J, Akter T, Rahman M, Turin T. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health* 2018;18:308. Doi: 10.1186/s12889-018-5209-z.
- Maulino N, Macías de Tomei C, García de Blanco M, Malagola I, Mejías A, Machado L, López de Blanco M. Consenso sobre síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Arch Venez Puer Ped* 2009; 72:73-77.
- Villalobos M, Mederico M, Paoli M, Briceño Y, Zerpa Y, Gomez R, et al. Síndrome metabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida-Venezuela: comparación de resultados utilizando valores de referencia locales e internacionales (estudio CREDEFAR). *Endocrinol Nutr* 2014;61:474-485. Doi: 10.1016/j.endonu.2014.03.009.
- Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac Med* 2013; 74: 315-320.
- National Institute of Health (NIH). The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz Wh. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S, IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.

19. Morejón-Giraldoni AF, Benet-Rodríguez M, Salas-Rodríguez V, Rivas-Álpizar E, Vásquez-Mendoza EM, Navarrete-Borrero AA. Fenotipo hipertriglicéridemia cintura abdominal alterada y su asociación con los factores de riesgo cardiovasculares. *Rev Haban Cienc Méd* 2018;17:949-964.
20. Guilherme FR, Molena-Fernandes CA, Hintze LJ, Fávero MT, Cuman RK, Rinaldi W. Hypertriglyceridemic waist and metabolic abnormalities in Brazilian schoolchildren. *PLoS One*. 2014;9:e116445. Doi: 10.1371/journal.pone.0111724
21. De Souza LC, Barbosa SL, Silva A, de Araujo JR, Grande IK, Maio R, Chaves MDC. Hypertriglyceridemic waist and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Rev Paul Pediatr* 2020;38:e2019073. Doi:10.1590/1984-0462/2020/38/.
22. Espinoza M, Ruíz-Fernández N, Barrios E, Reigosa A, Leal U, González JC. Cardiovascular risk profile and insulin resistance according body mass index, waist circumference and hypertriglyceridemic waist in adult subjects. *Rev Méd Chile* 2009;137:1179-1186. Doi: <http://doi.org/fnkgqw>
23. Zhang M, Gao Y, Chang H, Wang X, Liu D, Zhu Z. Hypertriglyceridemic-waist phenotype predicts diabetes: a cohort study in Chinese urban adults. *BMC Public Health* 2012;12:1081. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1081>
24. Querales M, Rojas S, Quevedo G, Remolina J, Mundaray O, Graterol D. Cintura hipertriglicéridémica y resistencia a la insulina en una comunidad rural y una urbana de Tinaquillo, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12:25-33.
25. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez J, Camacho N, Cichetti R, Molina Z, Mora Y, et al. Valores de referencia de la circunferencia de la cintura e índice de la cintura/cadera en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela: comparación con referencias internacionales (Estudio CREDEFAR). *Endocrinol Nutr* 2013;60:235-242. Doi.org/10.1016/j.endonu.2012.12.003
26. Landaeta-Jiménez M, López-Blanco M, Méndez Castellano H. Índice de masa corporal de venezolanos. Variaciones en el crecimiento según estrato social. IV Congreso Español de Antropometría Biológica. Zaragoza, España 1995:42.
27. Luna M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Camacho N, Lenin V, Paoli M, Grupo de trabajo CREDEFAR.. Valores de insulina basal y postcarga de glucosa oral, HOMA-IR y QUICKI, en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. Influencia del sexo y estadio puberal. (Estudio Credefar). *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12:177-190.
28. Macías-Tomei C. Evaluación de la Maduración sexual. En: M López, I Izaguirre, C Macías (Editores). *Crecimiento y Desarrollo: bases para el diagnóstico y seguimiento clínico*. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2013b, pp. 153-161.
29. Conceicao-Machado ME, Silva LR, Santana ML, Pinto EJ, Silva RC, Morales LT, Couto RD, Assis AM. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:56-63. Doi: 10.1016/j.jpmed.2013.02.009.
30. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hipertriglicéridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr* 2006;83:36-46. Doi: 10.1093/ajcn/83.1.36.
31. Hernández-Gutiérrez C, Rivas-Alpizar E, Rodríguez-Izaguirre T, Morejón-Giraldoni A. Fenotipo hipertriglicéridemia-cintura aumentada en adolescentes de 15 a 18 años: una explicación necesaria. *Revista Finlay* 2015;5:190-197.
32. Ruíz-Fernández N, Rangel A, Rodríguez C, Rodríguez L, Rodríguez V. Circunferencia hipertriglicéridémica y perfil de riesgo cardiometabólico en adolescentes normopeso y con exceso de peso. *Rev Fac Med* 2015;63:181-191. Doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.49185>
33. Pereira PF. Mediciones de localización de grasa corporal y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres adolescentes. Viçosa-MG. (Tesis de Maestría) Viçosa: Universidad Federal de Viçosa; 2008. pág. 146.
34. García S, Ninatanta-Ortiz J, Abanto M, Chávez R, Romani F. Frecuencia del fenotipo de cintura hipertriglicéridémica y su asociación con anomalías metabólicas en adolescentes de una región andina del Perú. *An Fac Med* 2022;83:34-41. Doi: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.21508>
35. Ma Ch, Liu X, Yin F, Gao G, Wang R, Lu Q. Hypertriglyceridemic waist-to-height ratio phenotype: association with atherogenic lipid profile in Han adolescents. *Eur J Pediatr* 2015;174:1175-1181. Doi: 10.1007/s00431-015-2522-8
36. Ribas de Farias P, Oliveira A, De Magalhaes C, Miranda E, Dos Santos G, Machado L, Pinheiro W. Hypertriglyceridemic waist phenotype and changes in the fasting glycemia and blood pressure in children and adolescents over one-year follow-up period. *Arq Bras Cardiol* 2017;109:47-53. Doi: 10.5935/abc.20170067.
37. Al-Beltagi M, Salah A, Kamal N. Insulin-resistance in paediatric age: its magnitude and implications. *World J Diabetes* 2022;13:282-307. Doi: 10.4239/wjcd.v13.i4.282
38. Huamán-Saavedra JJ, Álvarez-Vargas ML, Arméstar F, Roca J, Calderón-Calderón R. Impacto de la cintura hipertriglicéridémica en el riesgo coronario. *Rev Méd Trujillo* 2017;12:58-66.
39. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in Men? *Circulation* 2000;102:179-84. Doi: 10.1161/01.cir.102.2.179
40. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, Bueno H, Sanz J, Martínez de Vega V, Abu-Assi E, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:3031-3041. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.059

PSICOSIS AGUDA SECUNDARIA A APOPLEJÍA HIPOFISARIA POSTRAUMÁTICA.

María Pérez-Finol¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 25-30. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.1.04>

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de psicosis aguda secundaria a apoplejía hipofisaria postraumática.

Caso Clínico: Paciente femenina de 41 años, natural y procedente de la Florida, Estados Unidos, que consulta una semana posterior a caída por escaleras donde tuvo un traumatismo craneoencefálico en la región frontal. Presenta cefalea severa, agitación, alucinaciones auditivas y paranoia, acompañada de movimientos espasmódicos. Estaba orientada en tiempo, espacio y persona, pero irritable y bradilálica. Las pruebas de laboratorio demostraron disminución de las concentraciones séricas de cortisol, T4 libre, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. La resonancia magnética reveló la posibilidad de una hemorragia hipofisaria reciente. El diagnóstico fue apoplejía hipofisaria secundaria a un traumatismo craneal. La paciente se recuperó con la administración de antipsicóticos, corticosteroides y levotiroxina.

Conclusión: La hemorragia hipofisaria puede manifestarse con trastornos neurológicos e insuficiencia hormonal aguda de inicio súbito, denominada apoplejía hipofisaria. Las características clínicas de los casos postraumáticos son similares a los accidentes cerebrovasculares de otras causas. Existen pocos informes de casos de psicosis en pacientes con apoplejía hipofisaria, y no se ha identificado el mecanismo de producción tras el traumatismo craneal. La psicosis aguda debe considerarse en los pacientes que presentan apoplejía hipofisaria posterior a un traumatismo craneoencefálico. La aparición de psicosis aguda puede demostrar los posibles efectos adversos de las deficiencias hormonales y metabólicas resultantes de la necrosis hipofisaria. La corrección del desequilibrio endocrino produce la remisión de los síntomas en la mayoría de los casos.

Palabras clave: Psicosis aguda; apoplejía hipofisaria; hemorragia hipofisaria; traumatismo craneoencefálico.

ACUTE PSYCHOSIS SECONDARY TO POST-TRAUMATIC PITUITARY APOPLEXY.

ABSTRACT

Objective: To present a case of acute psychosis secondary to posttraumatic pituitary apoplexy.

Case Report: A 41-year-old female patient from Florida, United States, presented one week after falling down stairs resulting in cranioencephalic trauma in the frontal region. She presents severe headache, agitation, auditory hallucinations, and paranoia, accompanied by spasmodic movements. She was oriented in time, space, and person, but irritable and bradylalic. Laboratory tests showed decreased serum concentrations of cortisol, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone. An MRI revealed the possibility of a recent pituitary hemorrhage.

Artículo recibido en: agosto 2023. Aceptado para publicación en: febrero 2024.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

The diagnosis was pituitary apoplexy secondary to head trauma. The patient recovered with the administration of antipsychotics, corticosteroids, and levothyroxine.

Conclusions: Pituitary hemorrhage can manifest with neurological disorders and sudden onset of acute hormonal failure, called pituitary apoplexy. The clinical features of post-traumatic cases are similar to strokes caused by other causes. There are few case reports of psychosis in patients with pituitary apoplexy, and the mechanism of production after head trauma has not been identified. Acute psychosis should be considered in patients presenting with pituitary apoplexy following a head injury. The occurrence of acute psychosis may demonstrate the potential adverse effects of hormonal and metabolic deficiencies resulting from pituitary necrosis. Correction of the endocrine imbalance results in remission of symptoms in most cases.

Key words: Acute psychosis; pituitary apoplexy; pituitary hemorrhage; craniocerebral trauma.

INTRODUCCIÓN

La apoplejía hipofisaria es un síndrome clínico poco frecuente debido a hemorragia o infarto hipofisario. Clínicamente, este síndrome se caracteriza por la aparición súbita de una o más de las siguientes manifestaciones: cefalea intensa, náuseas/vómitos, alteración del estado mental, disfunción hormonal leve o grave y oftalmoplejía con o sin compromiso visual¹. La mayoría de los casos están asociados a factores predisponentes como: tumores hipofisarios neuroendocrinos, craneofaringioma, estados postoperatorios (cirugía cardíaca, adrenalectomía bilateral, prostatectomía, laminectomía lumbar) y post-radioterapia, afecciones vasculares, enfermedades autoinmunes (hipofisitis) y lesiones infecciosas/inflamatorias. Medicamentos como antitrombóticos y agonistas dopaminérgicos también pueden ser predisponentes, así como condiciones como diabetes mellitus e hipertensión arterial. El traumatismo craneal también es un factor predisponente, muy poco común^{2,3}.

Las características de la apoplejía hipofisaria postraumática son similares a las apoplejías por otras causas, sin embargo, el mecanismo por el cual se produce la apoplejía hipofisaria posterior al traumatismo craneal es desconocido². La sintomatología es diversa y dependerá de los ejes hormonales afectados. El eje somatotropo es el más afectado, seguido del gonadotropo, adrenal y del tirotrópico³. Se han reportado muy pocos casos de apoplejía hipofisaria postraumática con síntomas de la esfera neuropsiquiátrica⁴. Se

presenta un caso de psicosis aguda secundaria a apoplejía hipofisaria postraumática.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 41 años, natural y procedente de la Florida, Estados Unidos, quien presentó cefalea de fuerte intensidad, agitación y alucinaciones auditivas, según familiares, asociadas a movimientos espasmódicos, soliloquio (hablar consigo misma), fuga de ideas y paranoia, de dos días de evolución, por lo cual es trasladada a la emergencia. Nueve días previos al inicio de la sintomatología, la paciente había sufrido caída por las escaleras, con pérdida breve de la conciencia, siendo trasladada a un hospital donde le fueron realizadas pruebas de laboratorio y de imágenes con resultado dentro de límites normales; fue dada de alta a las 24 horas, con diagnóstico de hematoma en la región frontal.

Antecedentes de 2 partos, el último hacía 5 años, ambos sin complicaciones. Negaban antecedentes personales de enfermedades psiquiátricas, epilepsia, esquizofrenia, encefalopatía, alteraciones menstruales, uso de aspirina, anticoagulantes o drogas ilícitas u otras comorbilidades, así como antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, endocrinas y/o neoplasias.

Al examen físico la paciente estaba en regulares condiciones generales, con marcada palidez cutáneo-mucosa, febril (38°C) con frecuencia cardíaca de 95 latidos/minuto y resto de signos vitales dentro de límites normales. Se observó

evidencia del traumatismo en región frontal con ausencia de rigidez del cuello, fotofobia, irritación meníngea o clínica de aumento de la presión intracraneal. Pupilas isocóricas, normoreactivas, movimientos oculares conservados y campimetría por confrontación sin alteraciones. Neurológicamente consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, bradilálica, irritable, ya que no recordaba los eventos de las 24 horas previas, con proceso de pensamiento no lineal, ilógico y no asociativo, así como alucinaciones auditivas transitorias. Lentitud de movimientos y disminución de la agilidad de actividades sencillas. Memoria a corto (exceptuando las 24 horas previas al ingreso) y largo plazo, así como otros aspectos de la evaluación cognitiva ampliada, sin alteraciones.

Los valores de las pruebas de laboratorio mostraron disminución de los valores de cortisol, T4 libre sérica, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. Los valores de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla I. Los exámenes de laboratorio mostraron que los resultados de hematología completa, electrolitos, funcionamiento hepático y renal, examen de orina y perfiles de coagulación estaban dentro de los límites normales. La toxicología en orina fue negativa para drogas ilícitas. La punción lumbar presentó resultados normales.

El estudio de resonancia magnética evidencia aumento moderado del tamaño de la hipófisis; en las imágenes T1 sin contraste mostró zona hi-

perdensa, delimitada por una línea en la región anterior de la glándula, lo que sugería hemorragia reciente (figura 1), por lo que se hace el diagnóstico de apoplejía hipofisaria secundaria a traumatismo craneoencefálico.

En vista del hallazgo de hemorragia hipofisaria reciente acompañada de hipocortisolismo, se inicia tratamiento con hidrocortisona endovenosa (100 mg tres veces al día) junto con reemplazo de hormona tiroidea oral (levotiroxina 50 µg/día que posteriormente aumentó a 75 µg/día) y olanzapina (20 mg/día). La paciente evolucionó satisfactoriamente, mostró mejoría clínica en los días siguientes al inicio del tratamiento. Fue dada de alta al séptimo día de hospitalización con prednisolona oral 7,5 mg/día durante 2 semanas y luego fue bajada a 5 mg/día, levotiroxina y olanzapina. Al momento de ser dada de alta se estableció que sus procesos mentales estaban dirigidos a objetivos, eran lógicos, lineales y con buena calidad asociativa. El contenido de su pensamiento estaba desprovisto de delirios o alucinaciones.

En la consulta de seguimiento a los 30 días, se observó mejoría de la sintomatología con desaparición de los síntomas psicóticos y mejoría del estado de ánimo. Las concentraciones hormonales estaban dentro de límites normales (tabla 1). Las manifestaciones neuropsiquiátricas mejoraron notablemente, por lo que se suspendió la olanzapina. La resonancia magnética de control no mostró alteraciones anatómicas. Seis meses

Tabla I. Concentraciones hormonales al ingreso y a los 30 días.

	Resultados		Valor normal
	Iniciales	Luego de 30 días	
Cortisol sérico (8 am), mg/dL	3,9	--	6,2 – 19,4
Tirotropina sérica, UI/mL	0,79	3,9	0,4 – 4,5
T4 libre sérica, ng/mL	0,29	1,5	0,8 – 1,7
Hormona luteinizante, UI/L	14	27	15 – 54
Hormona foliculoestimulante, UI/L	17	30	23 – 46
Estradiol, pg/mL	15	49	30 - 400
Progesterona, ng/mL	1,7	6	5 - 20
Prolactina, ng/mL	11,7	10,3	1,8 – 20,0

después de la hospitalización, la paciente refiere sentirse bien, sin manifestaciones clínicas y/o mentales.

DISCUSIÓN

La apoplejía hipofisaria es un síndrome clínico poco común debido a hemorragia o infarto de la glándula hipofisaria. Usualmente ocurre en un adenoma hipofisario subyacente, pero también puede presentarse en ausencia de adenoma e incluso en la glándula normal¹. En el caso presentado ocurrió en una glándula normal, posterior a un traumatismo craneoencefálico. Existen menos de 5 casos reportados de apoplejía hipofisaria postraumática en hipófisis normales².

La apoplejía hipofisaria es un fenómeno isquémico o hemorrágico que ocurre generalmente en tumores hipofisarios. Esta aparece como consecuencia de un infarto con aparición posterior de hemorragia y edema del tumor. Los adenomas hipofisarios tienen un mayor riesgo de sufrir hemorragias, infartos y necrosis, debido a que tienen un suministro vascular directo en lugar del sistema portal de la hipófisis normal. Es por ello

que la apoplejía hipofisaria es rara en la glándula normal⁵. La hemorragia venosa es considerada como el mecanismo que produce la apoplejía hipofisaria y produce el retraso en la aparición de los síntomas posterior al traumatismo craneal. Se desconoce el mecanismo subyacente a la apoplejía hipofisaria postraumática. Posiblemente, el impacto en la región frontal aplica fuerza horizontal y de cizallamiento en las estructuras intracraneales y en elementos hipofisarios con extensión supra-selar. Estas fuerzas actúan en la unión entre las porciones intra y supra-selares causando hemorragia. Esta induce alteraciones circulatorias en el sistema venoso^{5,6}.

El diagnóstico de apoplejía hipofisaria es frecuentemente omitido, debido a su baja frecuencia y presentación lentamente progresiva, dependiendo de la extensión de la hemorragia, así como del grado de edema y necrosis⁷. La mayoría de los pacientes presentan sintomatología leve y no son diagnosticados ni tratados durante mucho tiempo. Menos del 20% de los pacientes presenta deficiencias hormonales severas de inicio abrupto. Los principales síntomas son cefalea severa, trastornos visuales, alteración de la conciencia

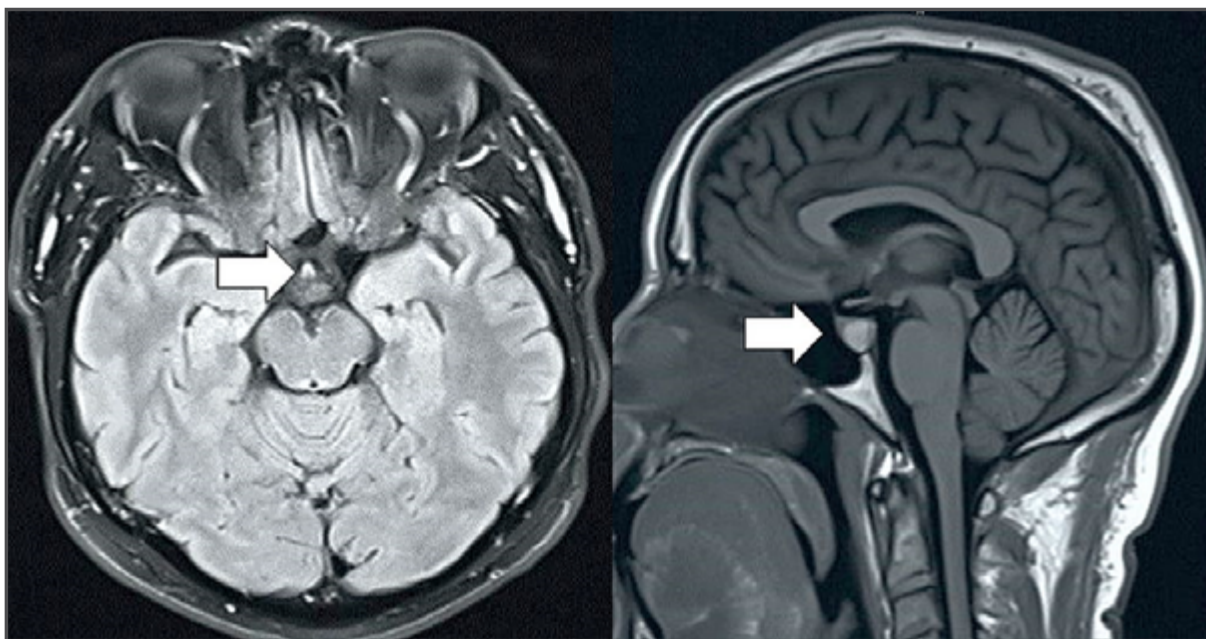


Fig. 1. Imágenes de resonancia magnética cerebral. La flecha indica señal alta en T1 con aumento moderado de la hipófisis sugestiva de hemorragia reciente.

y alteraciones hormonales. La cefalea severa es secundaria al estiramiento de la cápsula hipofisaria por masa en expansión y/o extensión de la hemorragia al espacio subaracnoideo¹.

En aquellos casos con antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, los síntomas pueden ser evidentes a las pocas horas, como en el presente caso, que las manifestaciones fueron evidentes luego de una semana del traumatismo craneoencefálico; en algunos casos puede manifestarse hasta 2 meses después del traumatismo². El aumento de la temperatura corporal (hallazgo común de la apoplejía hipofisaria postraumática) podría llevar a considerar la posibilidad de infección del sistema nervioso central y retrasar el diagnóstico³. En la paciente de este caso se realizó la punción lumbar ante la posibilidad de infección del sistema nervioso central, la cual no evidenció alteración, por lo que fue excluida la posibilidad de una causa infecciosa.

En este caso clínico, lo más probable es que el trastorno psicótico que presentó la paciente estuviera relacionado con el traumatismo craneoencefálico, secundario a la caída, ya que hubo una mejoría completa del mismo a los seis meses sin medicación psiquiátrica. Existen pocos datos sobre la posible asociación de esta condición con manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas⁸. Las bajas concentraciones séricas de cortisol, estrógeno y hormonas tiroideas parecen estar implicados entre los factores para el desarrollo de psicosis. Los mecanismos patogénicos de la psicosis en la apoplejía hipofisaria pueden ser producto de las interacciones entre las hormonas hipofisarias y los neurotransmisores dominantes: serotonina, dopamina, GABA y glutamato, y de un complejo de cambios metabólicos y electrofisiológicos en el sistema nervioso central^{4,9}.

Existen informes de manifestaciones neuropsiquiátricas secundarias a alteraciones hormonales por diversas etiologías, incluyendo hipofisis posterior ectópica (causado por defectos congénitos, mordedura de la víbora de Russell, síndrome de Sheehan, lesión cerebral traumática y posterior al tratamiento con glucocorticoides debido al

aumento de las concentraciones de cortisol y/o a su disminución brusca)¹⁰. Parece evidente que las alteraciones hormonales, debido a la necrosis hipofisaria, están probablemente implicadas en la causa de la psicosis. Además, como en el presente caso, todos los pacientes presentan mejoría con la terapia de sustitución con glucocorticoides y tiroxina, lo que sugiere una posible relación con estas deficiencias hormonales¹¹.

La asociación entre apoplejía hipofisaria y manifestaciones neuropsiquiátricas es apoyada por un meta-análisis que demostró que los pacientes con esquizofrenia establecida tenían hipófisis menores, posiblemente debido a episodios repetidos de hiperactividad del eje¹². Por otra parte, la alteración de la regulación de las hormonas tiroideas también ha sido reportada en pacientes con esquizofrenia. La evidencia sugiere que el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo puede modificar las redes serotoninérgicas, dopaminérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas, así como en la mielinización y los procesos inflamatorios¹³.

La hiponatremia es el principal desorden electrolítico relacionado a manifestaciones neuropsiquiátricas. Sin embargo, generalmente el cuadro clínico característico va desde delirios con defectos cognitivos sutiles hasta síntomas psicóticos manifiestos con deterioro global de la conciencia, sin delirios y alucinaciones bien formadas con deterioro de la conciencia. El hipotiroidismo también puede estar asociado con síntomas del estado de ánimo más que a la psicosis. Otros diagnósticos diferenciales incluyen encefalopatía de Hashimoto y encefalitis autoinmunes dependiendo de la severidad y fluctuación de sus síntomas¹⁴.

La resolución de la psicosis aguda después del tratamiento de sustitución permite confirmar la asociación directa con las alteraciones hormonales. Luego del tratamiento con corticosteroides y levotiroxina, la paciente de este caso experimentó mejoría clínica, apoyando el hecho de que la sintomatología estaba relacionada con apoplejía hipofisaria. La resonancia magnética en pacientes con antecedentes de traumatismo craneoencefá-

lico que produce apoplejía hipofisaria debería realizarse cada 3 - 6 meses hasta que los cambios anatómicos desaparezcan y luego con intervalo anual hasta los 5 años. Es obligatorio repetir las pruebas endocrinas al mes siguiente del egreso hospitalario y luego en forma periódica para establecer la persistencia de los defectos endocrinos y confirmar si los pacientes necesitan reemplazo hormonal de por vida¹⁵.

CONCLUSIÓN

La psicosis aguda y otras manifestaciones neuropsiquiátricas, deben considerarse en pacientes que presentan apoplejía hipofisaria luego de un traumatismo craneoencefálico. La aparición de manifestaciones neuropsiquiátricas podría demostrar los posibles efectos adversos de las deficiencias hormonales y metabólicas, producto de la hemorragia hipofisaria. La corrección del desequilibrio endocrino produce la remisión de la sintomatología en la mayoría de los casos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donegan D, Erickson D. Revisiting pituitary apoplexy. *J Endocr Soc* 2022;6:bvac113. doi: 10.1210/jendso/bvac113.
2. Ward M, Kamal N, Majmundar N, Baisre-De Leon A, Eloy JA, Liu JK. Post-traumatic pituitary tumor apoplexy after closed head injury: case report and review of the literature. *World Neurosurg* 2018;120:331-335. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.238.
3. Tumyan G, Mantha Y, Gill R, Feldman M. Acute sterile meningitis as a primary manifestation of pituitary apoplexy. *AACE Clin Case Rep* 2020;7:117-120. doi: 10.1016/j.aace.2020.11.024.
4. de Silva NL, Galhenage J, Dayabandara M, Somasundaram N. Sheehan syndrome presenting with psychotic manifestations mimicking schizophrenia in a young female: A case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol* 2020;2020:8840938. doi: 10.1155/2020/8840938.
5. Uchiyama H, Nishizawa S, Satoh A, Yokoyama T, Uemura K. Post-traumatic pituitary apoplexy--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39:36-39. doi: 10.2176/nmc.39.36.
6. Pokhrel B, Khanal S, Chapagain P, Sedain G. Pituitary apoplexy complicated by cerebral infarction: A case report. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59:723-726. doi: 10.31729/jnma.6120.
7. Alahmari M, Alkherayf F, Lasso A, Banaz F, Mohajeri S, Masoudian P, Lamothe A, Agbi C, Caulley L, Alshardan M, Kilty S. Recovery of cranial nerve deficits in patients presenting with pituitary apoplexy: A case series. *J Neurol Surg B Skull Base* 2021;83:e-e6. doi: 10.1055/s-0040-1722668.
8. Jegede O, Jeyakumar A, Balakumar T, Raghu A, Chang KI, Soewono K, Gustave M, Jolayemi A. Neuropsychiatric manifestations in a patient with panhypopituitarism. *Case Rep Psychiatry* 2017;2017:5082687. doi: 10.1155/2017/5082687.
9. Siddiqui SS, Dominic N, Kumar S, Usman K, Saran S, Agrawal A, Gurjar M, Muzaffar SN. A challenging diagnosis of Sheehan's syndrome in non-obstetric critical care and emergency settings: A case series of five patients with varied presentations. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2022;8:214-222. doi: 10.2478/jccm-2022-0018.
10. Rai HK, John G, Anton M. Atypical presentation of panhypopituitarism. *Cureus* 2020;12:e9102. doi: 10.7759/cureus.9102.
11. Nath S, Ranjan R, Mohapatra D, Mishra BR. Successful management of patient with Sheehan's syndrome presenting with psychosis and catatonia. *Indian J Psychol Med* 2018;40:276-279. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_280_17.
12. Saunders TS, Mondelli V, Cullen AE. Pituitary volume in individuals at elevated risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2019;213:23-31. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.026.
13. Tost M, Monreal JA, Armario A, Barbero JD, Cobo J, García-Rizo C, Bioque M, Usall J, Huerta-Ramos E, Soria V; PNECAT Group, Labad J. Targeting hormones for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: thyroid hormones and prolactin. *Clin Drug Investig* 2020;40:1-14. doi: 10.1007/s40261-019-00854-w.
14. Arbunea-Ghenoiu S, Ciubotaru GV, Dumitrascu A, Alexandrescu D, Capatina C, Poiana C. Pituitary apoplexy: A retrospective study of 36 cases from a single center. *Cureus* 2022;14:e29769. doi: 10.7759/cureus.29769.
15. Biagetti B, Simò R. Pituitary apoplexy: Risk factors and underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2022;23:8721. doi: 10.3390/ijms23158721.

TUMORES ADRENOCORTICALES: UN DIAGNÓSTICO INFRECUENTE EN PEDIATRÍA.

Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Lisette Palma.

Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 31-36. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.1.05>

RESUMEN

Objetivo: Los tumores adrenocorticales (ACT) son neoplasias infantiles raras de patogenia poco comprendida, con una incidencia de 0,2 a 0,3 casos nuevos por millón de niños por año, representando el 0,2% de todos los casos de cáncer infantil. Los ACT se clasifican en adenomas adrenocorticales y carcinomas adrenocorticales, en el 90% de los casos son tumores funcionantes y la forma más común de presentación es el hiperandrogenismo solo o en combinación con hipercortisolismo. Se presenta caso de ACT infantil.

Caso clínico: Escolar femenina de 7 años quien presenta aumento de peso progresivo, hipertensión arterial, hiperpigmentación en cuello y axilas asociándose aumento del vello corporal y pubarquia. Pruebas de laboratorio demuestran valores elevados de andrógenos, cortisol y aldosterona. En ecosonograma abdominal y resonancia magnética abdominal con contraste, se evidencia lesión de ocupación de espacio suprarrenal izquierdo. Se realiza resección total del tumor con reporte anatomopatológico de neoplasia corticoadrenal hormonalmente funcionante. La paciente tuvo una resolución completa del cuadro sin complicaciones en la actualidad.

Conclusión: El conocimiento de los ACT contribuye a una precoz y acertada sospecha clínica y diagnóstica, con un oportuno inicio de protocolos terapéuticos que garanticen un manejo eficaz y así poder evitar los efectos negativos que pueden originar los ACT secretores de esteroides sexuales sobre el crecimiento del niño debido a una maduración sexual y somática precoz y patológica.

Palabras clave: Tumores adrenocorticales; adenomas adrenocorticales; carcinoma adrenocortical; tumores funcionantes; hiperandrogenismo; hipercortisolismo; LOE suprarrenal.

ADRENOCORTICAL TUMORS: AN UNCOMMON DIAGNOSIS IN PEDIATRICS.

ABSTRACT

Objective: Adrenocortical tumors (ACT) are rare childhood neoplasms of poorly understood pathogenesis, with an incidence of 0.2 to 0.3 new cases per million children per year, representing 0.2% of all childhood cancer cases. ACTs are classified into adrenocortical adenomas and adrenocortical carcinomas, in 90% of cases they are functioning tumors and the most common form of presentation is hyperandrogenism alone or in combination with hypercortisolism. A case of childhood ACT is presented.

Clinical case: A 7-year-old female schoolchild who presents progressive weight gain, high blood pressure, hyperpigmentation on the neck and armpits, associated with increased body hair and pubarche. Laboratory tests demonstrate elevated values of androgens, cortisol and aldosterone. In abdominal ultrasound and abdominal magnetic resonance imaging with contrast, left adrenal space occupation lesion was evident. Total resection of the

Artículo recibido en: junio 2023. Aceptado para publicación en: marzo 2024.
Dirigir correspondencia a: Rocelyn Palma. Email: rocelyn3palma18@gmail.com

tumor was performed with a pathological report of hormonally functioning corticoadrenal neoplasia. The patient had a complete resolution of the condition without complications at present.

Conclusion: Knowledge of ACTs contributes to an early and accurate clinical and diagnostic suspicion, with a timely initiation of therapeutic protocols that guarantee effective management and thus be able to avoid the negative effects that ACTs that secrete sexual steroids can cause on the growth of the child due to early and pathological sexual and somatic maturation.

Key words: Adrenocortical tumors; adrenocortical adenomas; adrenocortical carcinoma; functioning tumors; hyperandrogenism; hypercortisolism; adrenal LOE.

INTRODUCCIÓN

Los tumores adrenocorticales (ACT según sus siglas en inglés), son neoplasias infantiles muy raras, de patogenia poco comprendida, con una incidencia notificada de solo 0,2 a 0,3 casos nuevos por millón de niños por año^{1,2}, representando el 0,2% de todos los casos de cáncer infantil³. Son de presentación heterogénea con una tendencia bimodal, con picos durante la primera y cuarta década de la vida, siendo más frecuentes en los primeros 5 años, predominando el sexo femenino en todos los grupos etarios^{4,5}.

Funcionalmente estos tumores se comportan de forma variada: con actividad hormonal o funcionantes (90%) predominando en la mayoría de los casos el exceso de producción de andrógenos, y no funcionantes (10%) siendo de mayor frecuencia en adolescentes, diagnosticándose de manera incidental al evaluar debido a dolor abdominal, fatiga u otros síntomas inespecíficos^{4,6}.

El cuadro clínico depende del tipo de hormona u hormonas segregadas. En el 55% de los casos se presentan con clínica de hiperandrogenismo con aparición en ambos sexos de rasgos virilizantes caracterizados por: hipercrecimiento, aceleración de la maduración ósea, desarrollo muscular excesivo, hirsutismo, pubarquia y acné, el varón puede presentar macrogenitosomía y la hembra clitoromegalia. A veces se asocian síntomas de hiperproducción de glucocorticoides (secreción mixta 25-30%) que derivan en un síndrome de Cushing: fascies cushingoide, obesidad, distribución central de la grasa e hipertensión arterial. Con menor frecuencia presentan feminización

por exceso de estrógenos (7%) o síntomas derivados de hipersecreción de mineralocorticoides (1-4%)^{4,7-9}.

El diagnóstico biológico, se basa en el estudio de las hormonas suprarrenales y de sus precursores en sangre cuyo objetivo es detectar el origen suprarrenal de las hormonas producidas por el tumor^{10,11}. Entre los medios de diagnóstico por imagen se encuentran la ecografía abdominal la cual puede determinar la presencia de masas suprarrenales. La tomografía axial computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas de elección para detectar y caracterizar la enfermedad suprarrenal, así como para evaluar la extensión de la enfermedad¹².

Las características histológicas se utilizan para clasificar los ACT como adenomas adrenocorticales (ACA) o carcinomas adrenocorticales (ACC); sin embargo, la distinción entre estos dos subtipos es a menudo difícil en pacientes pediátricos⁴. Alrededor del 20% de los ACT pediátricos se clasifican como adenomas. Los pacientes con carcinoma generalmente tienen un mal pronóstico, donde la supervivencia global a los 5 años es inferior al 40%¹³. Los criterios de Wieneke son los más ampliamente utilizados para determinar el potencial maligno de un ACT en la edad pediátrica^{11,14}.

La cirugía constituye la base esencial del tratamiento en la infancia¹². En aquellos pacientes con enfermedad avanzada o con alto riesgo de recurrencia está indicado el tratamiento adyuvante sistémico con quimioterapia¹⁵.

Se presenta un caso clínico con el objetivo de describir las características clínicas, las estrategias diagnósticas y terapéuticas de un paciente con ACT en edad pediátrica.

CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 7 años y 10 meses de edad, sin antecedentes personales y familiares pertinentes, con inicio de enfermedad actual caracterizado por aumento de peso cuantificado en 18 kg en aproximadamente 4 meses, aumento del vello corporal, pubarquia e hiperpigmentación en cuello y axilas. Consulta a facultativo quien solicita ecosonograma abdominal, donde evidencian la presencia de LOE suprarrenal izquierdo, siendo confirmado por RMN con contraste, por lo cual fue referida a los servicios de cirugía y endocrinología pediátrica del Hospital J.M de los Ríos.

Exploración física: peso de 36,3 kg (percentil >97), Talla de 122,7 cm (pc 25-50), IMC de 24,11 kg/m² (pc >97), TA 108/72 mm Hg (pc >95), facies cushingoide, giba dorsal, adiposidad central con adipomastia, miembros delgados, hipertrichosis en cara y tórax posterior, acantosis nigricans en cuello y axilas, flushing facial, acné comedogénico

en frente y mejillas. Genitales externos de aspecto femenino, normoconfigurados, Tanner axilar 1, mama 2, vello púbico 4. No clitoromegalia (Figura 1).

Se encontraron niveles elevados de colesterol, andrógenos, cortisol y aldosterona. Resto de los laboratorios se encontraron dentro de la normalidad (Tabla I). La ecografía abdominal reportó la presencia LOE sólido, heterogéneo, hipocogénico, redondeado, de bordes circunscritos de 3 x 3,1 cm, ubicada en polo superior del riñón izquierdo, en relación con glándula suprarrenal, siendo confirmado con resonancia magnética (Figura 2).

Se concluye diagnóstico de LOE suprarrenal funcionante mixto y por hallazgos de cifras tensionales elevadas se indican antihipertensivos. Se planifica, previa indicación de protección suprarrenal, adrenalectomía izquierda por laparotomía exploratoria con hallazgos quirúrgicos de tumor de 3x3 cm de diámetro, de consistencia dura, color violáceo que impresiona comprometer la totalidad de glándula suprarrenal izquierda. La paciente no presentó complicaciones durante la cirugía.

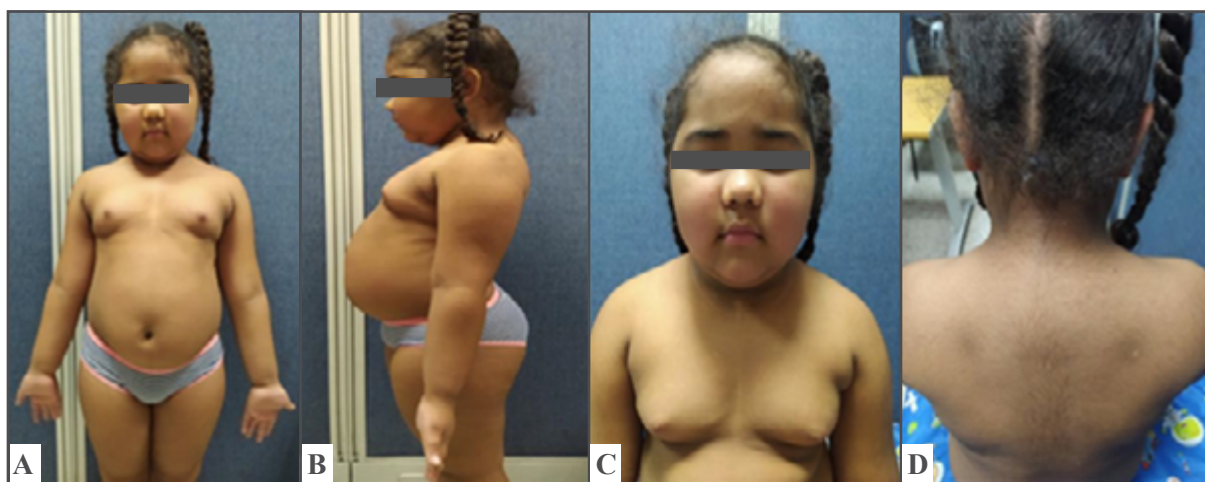
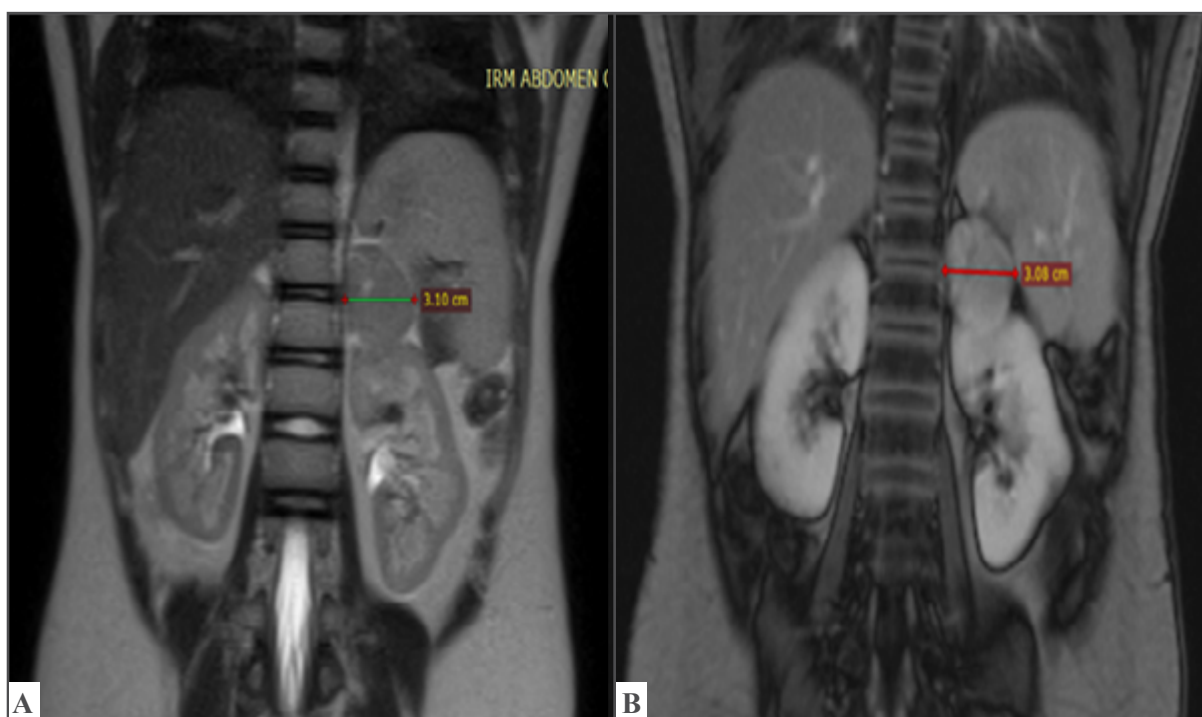


Fig. 1. Manifestación clínica de hiperandrogenismo e hipercortisolismo. **A.** Vista Frontal. Obesidad central. **B.** Vista Lateral. Giba dorsal. **C.** Facies de luna llena. Flushing facial. Desarrollo mamario con acentuada adipomastia. **D.** Hipertrichosis.

Tabla I. Análisis de laboratorio pre-operatorios y post-operatorios.

Laboratorios	Pre-operatorio	Post-operatorio (7días)	Post-operatorio (2 meses)
Glucemia (mg/dL)		157,0*	91,0
Sodio/Potasio/Cloro (meq/L)	137,0 / 4,3 / 98,0		
Calcio (mg/dL)	10,04		
Triglicéridos (mg/dL)	114,0		
Colesterol (mg/dL)	227,0*		
cHDL (mg/dL)	57,7		
cLDL (mg/dL)	146,5*		
cVLDL (mg/dL)	22,8		
17-OH progesterona (ng/mL)	0,31	0,11	
DHEA-S (µg/dL)	216*	10,0	1,0
Androstenediona (ng/mL)	1,88*	1,5	
Testosterona total (ng/mL)	1,63	0,2	
Cortisol am (µg/dL)	30,6*	42,6*	0,9
ACTH (pg/mL)	30,4		
Aldosterona (pg/mL)	178,0*		
FSH (µUI/mL)	1,55		
LH (µUI/mL)	0,97		
Estradiol (nmol/L)	0,56		

* Valores alterados. cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad. cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad. cVLDL: colesterol de lipoproteína de muy baja densidad. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfatada. ACTH: Hormona adrenocorticotropina. FSH: Hormona foliculoestimulante. LH: Hormona Luteinizante.

**Fig. 2.** RMN de abdomen A. Fase simple sin contraste. B. Fase contrastada (Gadolinio).

El resultado histopatológico al aspecto macroscópico del tumor demostró lesión ovoide de 3,0 x 3,0 x 2,5 cm, peso 25 gr, superficie lisa, lobulada, parda con áreas amarillentas (Figura 3). Microscópicamente patrón de crecimiento sólido, acinar, trabecular, difuso o en nidos, células de aspecto epitelial con pleomorfismo leve a moderado, eosinofilia citoplasmática en 80% de las células neoplásicas evaluadas. Ausencia de mitosis atípicas, invasión capsular y necrosis tumoral.

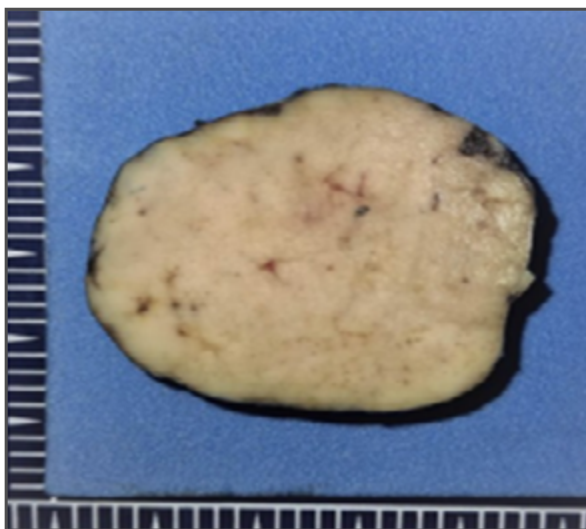


Fig. 3. Aspecto macroscópico LOE suprarrenal izquierdo.

La conclusión diagnóstica final fue neoplasia cortico-adrenal hormonalmente funcionante con criterios histológicos para una conducta benigna (según categorización pronóstica de Wieneke) y comportamiento no agresivo (según los criterios de Aubert).

Se realizan laboratorios control posterior a la intervención quirúrgica evidenciando descenso progresivo de andrógenos y cortisol (Tabla 1).

La evolución clínica de la paciente a tres meses de egresada ha sido buena y permanece completamente asintomática, con pérdida de peso progresiva y estabilización de las cifras tensionales.

DISCUSIÓN

Los ACT pediátricos son neoplasias infantiles muy raras, más comunes en niñas ocurriendo en su mayoría antes de los 5 años¹², datos que coinciden con nuestro caso clínico ya que nuestra paciente es de sexo femenino, aunque su edad es un poco más tardía a lo descrito en la literatura.

La mayoría de los ACT pediátricos son funcionales, siendo la forma más común de presentación la virilización secundaria a la producción de andrógenos, asociándose en menor frecuencia síntomas de hiperproducción de glucocorticoides, siendo esta la forma de presentación de nuestra paciente quien presentó clínica de hiperandrogenismo e hipercortisolismo¹².

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de los ACT se estima entre 3 a 10 meses^{7,11}, coincidiendo esto con el tiempo de diagnóstico de nuestra paciente quien fue diagnosticada a los 4 meses de la referencia de la primera manifestación clínica.

Las características histológicas permiten clasificar los ACT como adenomas o carcinomas, sin embargo, esta distinción es a menudo difícil en los pacientes pediátricos⁴. Los adenomas suelen ser tumores encapsulados de varios centímetros de diámetro, con células bien diferenciadas de tipo fascicular o reticular, son raras las necrosis y el pleomorfismo celular¹⁵, siendo estas las características histopatológicas referidas en nuestro paciente, evidenciándose una evolución favorable posterior a la resección quirúrgica, lo cual coincide con la mayoría de los casos reportados en la literatura.

En la actualidad, a pesar de la histología benigna, se consideran algunos aspectos adicionales, por lo que el pronóstico debe ser individualizado. La supervivencia en adenomas con resección completa es del 90% en estadio I y del 40% en estadio II. Si el tumor se diagnostica en menores de 4 años la supervivencia es > 70%, mientras que si se diagnostica entre los 4-12 años es del

30-40%. Los tumores que solo virilizan o son «no funcionantes» mejoran su pronóstico cuando se comparan con los que producen síndrome de Cushing¹². El estadio de nuestra paciente fue I, pero su edad y la funcionalidad del tumor manifestada de manera mixta (hipercortisolismo e hiperandrogenismo) deterioran el pronóstico del mismo.

CONCLUSIÓN

Debido a su escasa frecuencia, los ACT en la infancia constituyen un reto diagnóstico y terapéutico en el que el conocimiento y los recursos disponibles son muy limitados. Todos los tumores suprarrenales deben ser estudiados desde el punto de vista histológico y funcional. El conocimiento de los ACT contribuye a una precoz y acertada sospecha clínica y diagnóstica, con un inicio oportuno del tratamiento y así evitar los efectos negativos que pueden originar los ACT secretores de esteroides sexuales sobre el crecimiento del niño debido a una maduración sexual y somática precoces y patológicas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gupta N, Rivera M, Novotny P, Rodriguez V, Bancos I, Lteif A. Adrenocortical carcinoma in children: a clinicopathological analysis of 41 patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017. *Horm Res Paediatr* 2018;90:8-18. doi: 10.1159/000488855.
- Miele E, Di Giannatale A, Croccoli A, Cozza R, Serra A, Castellano A, Cacchione A, Cefalo M, Allaggio R, De Pasquale M. Clinical, genetic, and prognostic features of adrenocortical tumors in children: a 10-year single-center experience. *Front Oncol* 2020;10:554388. doi: 10.3389/fonc.2020.554388.
- Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, Bunin G, Bernstein L, Key C, Lynch C, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda MD 1999: 139-147. Accessed in January 2023. Available in: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>.
- Pinto EM, Zambetti GP, Rodríguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34:101448. Doi: 10.1016/j.beem.2020.101448.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda E, Caran E, Oliveira A, Marques R, Pianovski M, Lacerda L, Cristofani L, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. *J Clin Oncol* 2004;22:838-845. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
- Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2004;40:1117-1126. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.031.
- Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, Müller S, Uttinger K, Börner K, Reibetanz J, Wiegeling A, Hartel C, Schlegel P, et al. Adrenocortical carcinoma in childhood: a systematic review. *Cancers* 2021;13:5266. doi: 10.3390/cancers13215266.
- Flück C, Miller W. Disorders of the human adrenal cortex: cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (Corticotropin Independent Cushing Syndrome). *Endocr Dev* 2008;13:117-132. doi: 10.1159/000134829.
- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-2037. Doi: 10.1210/jc.2005-2639.
- Else T, Kim A, Sabolch A, Raymond V, Kandathil A, Caoili E, Jolly S, Miller B, Giordano T, Hammer G. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014;35:282-326. doi: 10.1210/er.2013-1029.
- Llempén M, Ramírez G, Cabello R, Márquez C. Tumores adrenocorticales en pediatría. *Rev Méd Trujillo* 2019;14:152-159. doi: 10.17268/rmt.2019.v14i03.08.
- Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2013;79:187.e1-187.e16. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.04.032.
- Wang Z, Liu G, Sun H, Li K, Dong K, Ma Y, Zheng S. Clinical characteristics and prognosis of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Surg Int* 2019;35:365-371. doi: 10.1007/s00383-018-4409-z.
- Wieneke J, Thompson L, Heffess C. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 867-881. doi: 10.1097/00000478-200307000-00001.
- Rodríguez-Galindo C, Krailo M, Pinto E, Pashankar F, Weldon C, Huang L, Caran E, Hicks J, McCarville M, Malkin D, et al. Treatment of pediatric adrenocortical carcinoma with surgery, retroperitoneal lymph node dissection, and chemotherapy: the children's oncology group arar0332 protocol. *J Clin Oncol* 2021;39:2463-2473. doi: 10.1200/jco.20.02871.

DISGENESIA GONADAL MIXTA 45X/46XY. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Lisette C Palma P, María E Velásquez B, Cristil G Ochoa R, Néstor L Villegas I.

Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Dto. Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 37-43. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.1.06>

RESUMEN

Objetivo: La disgenesia gonadal comprende un amplio grupo de entidades patológicas en las que se interrumpe el desarrollo gonadal y ello conlleva a su disfunción. Se presenta un caso de disgenesia gonadal mixta de difícil diagnóstico.

Caso clínico: Adolescente de 14 años referida a la consulta de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, por presentar ambigüedad genital desde el nacimiento. Cariotipo en sangre periférica 46XY, y discordancia en diferentes estudios de imágenes que reportaban la presencia y/o ausencia de derivados mullerianos. Se describen las características clínicas y hallazgos de la laparoscopia. Se confirma la existencia de derivados mullerianos, y el estudio del tejido gonadal permitió la identificación genética de la doble línea celular 45X/46XY, estableciéndose así, el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta. Se confirma asignación al sexo femenino, se inicia terapia de reemplazo hormonal con seguimiento multidisciplinario para planificación de la reconstrucción estética de genitales externos.

Conclusión: La disgenesia gonadal mixta incluye los desórdenes de la diferenciación sexual de causa cromosómica. El mosaico 45X/46XY puede dar lugar a gran variedad de fenotipos, con diferentes grados de ambigüedad sexual. Este mosaico cromosómico es clínicamente relevante, ya que además de asociarse con virilización de los genitales femeninos, se ha relacionado con un riesgo significativo de desarrollar malignidad gonadal, de aquí, la importancia en hacer énfasis en el diagnóstico temprano de esta patología.

Palabras clave: Desorden del desarrollo sexual (DDS); disgenesia gonadal mixta (DGM); mosaico cromosómico.

MIXED GONADAL DYSGENESIS 45X/46XY. ABOUT A CASE.

ABSTRACT

Objective: Gonadal dysgenesis comprises a broad group of pathological entities in which gonadal development is interrupted and this leads to its dysfunction. We present a case of mixed gonadal dysgenesis that is difficult to diagnose.

Clinical case: 14-year-old adolescent referred to the Child Endocrinology clinic of the J. M. de los Ríos Children's Hospital, due to genital ambiguity since birth. Karyotype in peripheral blood 46XY, and discordance in different imaging studies that reported the presence and/or absence of Müllerian derivatives. The clinical characteristics and findings of laparoscopy are described. The existence of Müllerian derivatives is confirmed, and the study of the gonadal tissue allowed the genetic identification of the double 45X/46XY cell line, thus establishing the diagnosis of mixed gonadal dysgenesis. Assignment to the female sex was confirmed, hormone replacement therapy was started with multidisciplinary follow-up to plan the aesthetic reconstruction of the external genitalia.

Conclusion: Mixed gonadal dysgenesis includes sexual differentiation disorders of chromosomal cause. The 45X/46XY mosaic can give rise to a wide variety of phenotypes, with different degrees of sexual ambiguity. This

Artículo recibido en: octubre 2023. Aceptado para publicación en: marzo 2024.

Dirigir correspondencia a: Lisette Palma. Email: lisettepalmapinto@gmail.com

chromosomal mosaic is clinically relevant, since in addition to being associated with virilization of the female genitalia, it has been related to a significant risk of developing gonadal malignancy, hence the importance of emphasizing the early diagnosis of this pathology.

Key words: Disorder of sex development (DSD), Mixed gonadal dysgenesis (MGD), Chromosomal mosaic, Turner syndrome.

INTRODUCCIÓN

La disgenesia gonadal (DG) es un trastorno del desarrollo embrionario que impide la maduración completa del tejido gonadal en su diferenciación hacia testículo u ovario. Suele diagnosticarse al nacimiento por la presencia evidente de ambigüedad de genitales externos o durante la infancia o adolescencia temprana, por signos de pubertad precoz o, por el contrario, retrasada. Desde el año 2006 esta DG se clasifican en 1) anomalías de la diferenciación sexual (ADS) 46, XX; 2) ADS 46 XY, y 3) ADS por alteraciones cromosómicas, donde se encuentran las disgenesias gonadales mixtas (DGM), que presentan un cariotipo en mosaico 45X/46XY¹, que puede dar lugar a gran variedad de fenotipos de ambigüedad sexual en recién nacidos, desde fenotipos masculinos normales hasta fenotipos femeninos normales o fenotipos del síndrome de Turner (ST)¹⁻⁴. El hallazgo de este mosaico es clínicamente relevante por dos aspectos: en primer lugar, puede asociarse con una virilización significativa de los genitales femeninos, manifestándose como genitales ambiguos en algunos, y en otros incluso facilitando el sexo masculino de crianza³⁻⁷. En segundo lugar, se asocia con un riesgo significativo de gonadoblastoma (GB), una neoplasia compuesta de células estromales derivadas de células germinales y del cordón sexual⁸.

Dada su propensión a desarrollar una neoplasia maligna de células germinales se considera un tumor premaligno^{4,8}. Por esto razón, a menudo se recomienda la gonadectomía profiláctica temprana después del diagnóstico de TMSY (pacientes con Síndrome de Turner-ST portadoras de cromosoma Y)⁹, por lo cual, es importante detectar la presencia de cromosoma Y en el análisis citogenético, sobre todo si encontramos en el cariotipo un fragmento cromosómico de origen

desconocido. Se recomienda realizar PCR para detección de cromosoma Y aunque no se haya detectado en el cariotipo si existe cierto grado de virilización, e incluso, en las últimas revisiones se recomienda realizarlo de forma sistemática a todas las pacientes diagnosticadas de ST^{9,10}. De aquí la importancia en hacer énfasis en el diagnóstico temprano de esta patología a fin de garantizar el tratamiento más adecuado y oportuno.

A continuación se presenta el caso de adolescente de 14 años referida a la consulta de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, por presentar genitales externos ambiguos desde el nacimiento; se describen y se discuten las características al examen físico así como también el enfoque clínico y terapéutico, haciendo énfasis en los métodos diagnósticos, los hallazgos a la laparoscopia y de la biopsia gonadal.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 14 años de edad, natural y procedente del estado Bolívar, identificada socialmente con el sexo femenino, con evidencia al nacimiento de ambigüedad genital. Fue producto de unión no consanguínea, 2da gestación, padres de 22 años sanos, siendo obtenida por cesárea segmentaria al término, peso al nacer: 2,750 Kg y talla: 51cm, sin complicaciones perinatales. Solicitan niveles de 17OHP y andrógenos, llamando la atención niveles de testosterona total elevados, con 17OHP y resto de andrógenos normales; estudio genético reporta 46XY (20 metafases). Al mes de vida practican ecografía pélvica con evidencia de derivados mullerianos (Tabla I).

Es evaluada por endocrinólogo de su localidad a los 3 años, indicando prueba de estimulación con Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) evidenciando elevación de los niveles de

testosterona total posterior al tercer día del estímulo, compatibles con la presencia de tejido testicular funcionante. Practican resonancia de pelvis contrastada donde describen pelvis vacía. Posterior a esto, en controles ecográficos múltiples, describen presencia y ausencia de derivados mullerianos siendo contradictorios los hallazgos en los mismos. La paciente no acude a controles médicos hasta los 13 años de edad, cuando es referida a la consulta de Endocrinología del Hospital de Niños J. M. de los Ríos.

A la exploración física presenta peso: 46,900 Kg (percentil-*pc* 50-75), Talla: 140,9 cm (< *pc* 3), constitución atlética, aspecto armónico, voz gruesa, piel morena, aumento del vello facial, cuello corto, implantación baja del cabello, cúbitus valgus, acortamiento de 5to metacarpiano en ambas manos, uñas hiperconvexas, cartílago cricoides prominente, tiroides de tamaño y consistencia normal, pabellones auriculares de

baja implantación. Tórax ancho, hipertelorismo mamario, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Genitales externos: labioescrotos rugosos, oscuros, fusionados en tercio posterior, no se palpan gónadas en su interior. Seno urogenital en región interesrotal, tubérculo genital de 7,5 x 2,8 cm, orificio ciego en punta, Prader IV (Figuras 1, 2 y 3).

Se solicitan niveles de 17OHP, andrógenos y hormona antimulleriana (AMH), llamando la atención ausencia de hiperandrogenismo bioquímico asociado a niveles bajos de AMH en relación con su carga genética (Tabla I). La ecografía pélvica demuestra la presencia de útero de 60 x 10 x 22 mm, con evidencia de línea endometrial de 1 mm. Gónadas intrapelvicas, la derecha de 16 x 10 x 16 mm, volumen de 1,49 cc, y la izquierda de 18,9 x 9,4 x 17,7 mm, volumen. 1,64 cc. Se confirma cariotipo en sangre periférica 46, XY en 20 metafases.

Tabla I. Resultados de laboratorio a través del tiempo.

Edad	8 días	3 años	13 años	13 años 7 meses
Cortisol am (ng/dL)	4,0			
DHEA (ng/mL)	101			
DHEA-S (µg/dL)	11,6	21	142,9	324
Androstenediona (ng/dL)	109	38	302	181
17OH-Progesterona (ng/dL)	82	277	574	98
17-Cetoesteroide (µ/dL)	3,09			
17-Hidroxiesteroide (µ/dl)	0,51	Prueba HCG: Pre: 27 Post: 73		
Testosterona Total (ng/dL)	1770		21,85	391
H. Anti-mulleriana (ng/mL)			2,63	2,07
Estradiol (µg/mL)			10,2	
Aldosterona (ng/dL)	21,6			
Sodio (mEq/L)	137,6			
Potasio (mEq/L)	4,46			
LH (mUI/mL)		0,3	19,95	
FSH (mUI/mL)		2,59	50,74	
TSH (µUI/mL)		2,01		
T4 Libre (ng/dL)		1,29		
Cariotipo (sangre periférica)	46,XY			46,XY

DHEA: Dehidroepiandrosterona. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfatada. HCG: Gonadotropina coriónica humana. LH: Hormona luteinizante. FSH: Hormona foliculo estimulante. TSH: Tirotropina.



Fig. 1. Vista frontal.



Fig. 2. Vista lateral.



Fig. 3. Genitales externos.

Tras discusión multidisciplinaria (Endocrinología, Genética, Ginecología, Urología, Psiquiatría y Servicio Social) y previo consentimiento informado del paciente y sus padres, se somete a intervención quirúrgica. Se realiza vaginoscopia, observando independencia urogenital, vagina de 10 cm de longitud, cuello uterino atrófico en fondo. Posteriormente se realiza laparotomía operatoria donde visualizan útero y trompas uterinas de aspecto normal, procediendo a gonadectomía bilateral (Figura 4).

El estudio histopatológico evidencia presencia de trompa uterina bilateral, quiste paratubárico izquierdo y ausencia de tejido gonadal, concluyendo en cintilla fibrosa. En el anexo derecho hallazgo de fragmentos de tejido testicular con presencia de túbulos seminíferos hipoplásicos asociados a hiperplasia difusa de células de Leydig, presencia de estructuras similares a epidídimo y conductos deferentes, sin evidencia de malignidad y/o enfermedad granulomatosa (Figuras 5 y 6).

Se realiza cultivo de fibroblastos empleando técnica de banda G y Giemsa convencional, en tejido anexial izquierdo antes señalado, con 20 metafases analizadas, evidenciando cariotipo 45X. En el tejido gonadal identificado como derecho, se aprecia una doble línea celular con un complemento cromosómico de 45X en 11 metafases y 46XY en 9 metafases, comportándose como un mosaicismo monosómico para el par sexual / masculino normal, con discreto predominio de la línea monosómica.

Los hallazgos clínicos e histológicos permiten establecer el diagnóstico de Desorden del Desarrollo Sexual (DDS) 45X/46XY tipo Disgenesia Gonadal Mixta. Se confirma asignación de la paciente al sexo femenino y se inicia terapia de reemplazo hormonal con seguimiento multidisciplinario para planificación de la reconstrucción estética de genitales externos.



Fig. 4. Útero de aspecto y configuración normal.



Fig. 5. Gónada derecha.

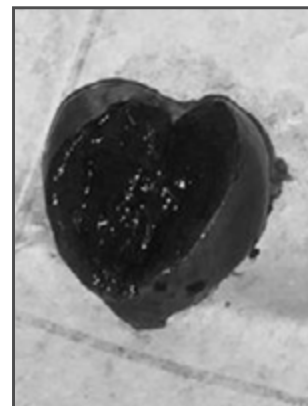


Fig. 6. Gónada derecha.

DISCUSIÓN

Existen diferencias clínicas en las presentaciones citogenéticas descritas en los estudios prospectivos y series de casos de pacientes con DGM. La mayoría de los casos son evaluados en el periodo neonatal por genitales ambiguos; 2 de cada 3 son calificados como femeninos^{6,7}. La apariencia de los genitales externos varía, sin embargo, la mayoría presenta un seno utrículo-vaginal. Cuando consultan en la adolescencia, lo hacen por signos de virilización y en algunos individuos, aproximadamente un 25%, los mosaicos 45X/46XY, como la paciente que hemos estudiado, presentan características fenotípicas del síndrome de Turner, incluidos la talla baja, cubitus valgus, implantación baja de cabello, hipertelorismo mamario y, menos frecuente, malformaciones renales y cardíacas¹⁰. Otras variedades incluyen: 46Xi(Xq), 45X/46Xi(Xq), 45X/46XX, 45X/47XXX, 45X/46X+anillo, 45X/46XY, 46X,Xq- y 46X,Xp¹⁰. Las series reportan la monosomía del X hasta en 50% de los casos, a diferencia de lo reportado por Nielsen y Wohlert¹¹, quienes encontraron la fórmula cromosómica 45X presente solo en 1 de cada 9 casos de ST mientras los restantes correspondían a mosaicos y anormalidades del X^{8,10,12,13}.

El mosaico 45X/46XY corresponde a la alteración cromosómica más frecuentemente encontrada en pacientes con DGM⁸, pudiendo ser revelado

en el estudio del cariotipo en sangre periférica o en gónadas, evidenciando idénticas o distintas proporciones de líneas celulares, siendo necesario en algunas oportunidades, la intensificación de estudios genéticos, por lo que debe realizarse cariotipo ampliado, además de sangre periférica, en el tejido gonadal o incluso en fibroblastos de la piel de genitales externos, ya que existe la posibilidad de variación entre este y el cariotipo convencional en sangre periférica, variación que puede oscilar entre un 20 a 30% de los casos, según reporta la literatura consultada^{12,14}.

En este paciente el resultado obtenido en el cariotipo en sangre periférica, no permitió la identificación de la línea monosómica, lo que significó un retardo en la precisión diagnóstica, limitando el tratamiento oportuno. La identificación de la doble línea celular fue realizada a través del estudio del tejido gonadal, coincidiendo con lo reportado en publicaciones previas^{13,15,16}, donde finalmente, los hallazgos macroscópicos descritos en la exploración quirúrgica y el resultado definitivo aportado por la biopsia y el análisis citogenético de las gónadas permitieron realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas que cursan con ambigüedad genital.

Aunado a la heterogeneidad clínica de la DGM, a la complejidad per se de la identificación genética de las líneas celulares, se suma la discordancia encontrada en los diferentes métodos de imagen

a los que se sometió este paciente; si bien, la ecografía en manos expertas, puede ser tan precisa como la resonancia magnética (RM), no obstante, está limitada por la experiencia del operador. La RM por su parte es el estudio de imagen de elección debido a su alta precisión y delimitación de la anatomía pélvica, sin embargo, también requiere de amplios conocimientos anatómicos para su interpretación, debiendo ser analizadas por expertos en el área en los casos de DG, en donde la configuración anatómica no es la habitualmente encontrada, trayendo consigo errores de interpretación diagnóstica, que suelen generar mayor confusión en los casos de DDS estudiados^{17,18}.

Por último, en la DGM no se puede obviar el riesgo que conlleva el desarrollo de neoplasias gonadales, como gonadoblastomas y disgerminomas^{4,8}, con la posible malignización futura en estas gónadas disgenéticas, en pacientes que tienen asociado un cromosoma Y en alguna de sus líneas celulares, y cuya incidencia se ubica entre 25 y 33%⁸, lo cual hace obligatoria su extirpación, tal como la conducta quirúrgica tomada en este caso.

La DGM precisa de un estudio clínico, analítico, genético, imagenológico, quirúrgico, anatomopatológico y psicológico, que permita su clasificación exacta y el tratamiento más apropiado, teniendo siempre en cuenta su identidad sexual. En este caso una vez establecido el diagnóstico, el equipo médico multidisciplinario decide en conjunto con la paciente y sus padres, reafirmar la asignación al sexo femenino, con gonadectomía bilateral, conservación del útero, inicio de terapia hormonal femenina sustitutiva y corrección quirúrgica futura, que permita restaurar el aspecto macroscópico de los genitales externos en concordancia con el sexo asignado.

CONCLUSIÓN

Los DDS constituyen un grupo complejo de entidades clínicas que conllevan a importantes repercusiones. Dada la heterogeneidad clínica

de presentación, se hace necesario realizar un abordaje exhaustivo y multidisciplinario, en busca de un diagnóstico preciso, temprano y oportuno, que oriente la etiología y permita definir una asignación y manejo adecuado. La oportuna conducta terapéutica médica y quirúrgica, estará orientada a evitar posibles consecuencias psicológicas posteriores derivadas del aspecto no deseado de los genitales externos; de aquí que la asignación del sexo, no debe ser tomada prematuramente, ni en base a un criterio único, sino más bien bajo el balance de factores anatómicos, genéticos, bioquímicos, psicológicos y sociales, por lo que es necesario el enfoque interdisciplinario en el manejo de pacientes con esta condición clínica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006;118:e488-500.
2. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello JM, Rodríguez Estévez A, Yeste Fernández D, Martínez Martínez L, et al. Guía de actuación en las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) / Desarrollo Sexual Diferente (DSD). Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) 2018. Consultado en Enero 2023. Disponible en: <http://www.seep.es/>.
3. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:90-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
4. Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:415-429. doi: 10.1038/s41574-018-0010-8.
5. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach. *Curr Urol* 2019;13:169-178. Doi: 10.1159/000499274.
6. Audí Parera L, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello J, Rodríguez Estévez A, Yeste

- Fernández D, Martínez Martínez L, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:1-19.
7. Verkauskas G, Macianskyte D, Janciauskas D, Preiksa R, Verkauskiene R, Jaubert F. Diagnosis and management of 46,XY mixed gonadal dysgenesis and disorders of sexual differentiation. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:357-364.
 8. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop S L, Lebl J, Oosterhuis J W, Looijenga J, Wolffenbuttel K. Gonad pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45 X/46XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1171-1180.
 9. Escobar M, Gryngarten M, Zuccardi L, Martínez A, Keselman A, Copelli S, Venara M, Chemes H, Rey G, Heinrich J. Importancia de la gonadectomía temprana en pacientes con síndrome de Turner portadoras de cromosoma Y. *Rev Soc Argent Ginecol Infanto Juvenil* 2001;8:125-130.
 10. Saldarriaga Gil W, Ávila Sánchez F, Isaza de Lourido C. Síndrome de Turner con Mosaicismo 45X/46XY: reporte de caso. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011;76:47-51. doi: 10.4067/S0717-75262011000100010.
 11. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26:209-223.
 12. Domínguez Y, Novoa S, López L. Disgenesia gonadal completa 46 XY: forma atípica con talla baja. *Acta Pediatr Esp* 2020;78:e114-e117.
 13. Nistal M, García E, Mariño A, Serrano A, Regadera J, González P. Valor de la biopsia gonadal en el diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual. *Actas Urol Esp* 2007;31:1056-1075.
 14. Manotas MC, García-Acero M, González D, Bernal C, Guerra M, Moreno-Niño O, Suárez F, Céspedes C, Forero C, Pérez J, Rojas A. Cytogenetic and molecular characterization in gonadal tissue of patients with ovotesticular syndrome and gonadal dysgenesis 46,XY and 46,XX. *Rev Mex Urol* 2021;81:1-19.
 15. Yue F, Zhang H, Xi Q, Jiang Y, Li L, Liu R, Wang R. Molecular cytogenetic and genetic counseling: a case report of eight 46,XX males and a literature review. *Mol Cytogenet* 2019;12:44. Doi: 10.1186/s13039-019-0456-y.
 16. Grinspon R, Rey R. Molecular characterization of XX maleness. *Int J Mol Sci* 2019;20:6089. doi:10.3390/ijms20236089.
 17. Audi Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:1-12.
 18. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, Schlomer B, Roth DR, Karaviti L, Gunn S, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014:4. doi: 10.1186/1687-9856-2014-4.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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