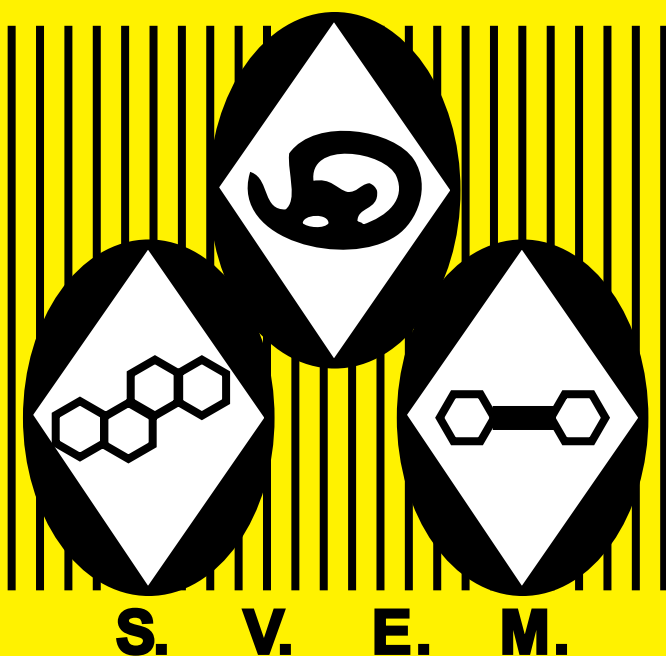


# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 23, número 3: septiembre - diciembre 2025. 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.*

**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 2024-2026.

### PRESIDENTE:

**Roald Gómez.**

### VICEPRESIDENTA:

**Tanit Huérfano.**

### SECRETARIA:

**Isabela Feo.**

### TESORERA:

**Marilyn Cordero.**

### 1er. VOCAL:

**Gustavo Hernández.**

### 2do. VOCAL:

**Marcos Lima.**

### 3er. VOCAL:

**María Gabriela Troncone.**

### 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](mailto:rvdeme@gmail.com)  
Dirección postal: Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.  
Mérida, Venezuela. Zp: 5101.  
Acceso en la web: [svemonline.org](http://svemonline.org); [revencyt.ula.ve](http://revencyt.ula.ve); [latindex.com](http://latindex.com); [imbiomed.com](http://imbiomed.com); [saber.ula.ve](http://saber.ula.ve); [scielo.org.ve](http://scielo.org.ve); [redalyc.org/](http://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](mailto:martha.lleras@gmail.com)

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

# Contenido

---

## Editorial

- DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO. UNA ENFERMEDAD DIFERENTE.** 119  
Joalice Villalobos.

## Revisión

- DIABETES MELLITUS Y SU IMPACTO EN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.** 122  
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

## Originales

- DIABETES MELLITUS INSULINOPÉNICA VINCULADA A SARS-COV-2: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REPORTE DE CASOS.** 133  
Jesús A. Martínez-Torres, Manuel A. Gil-Bustillos, Nathaly D. Parra-Suniaga, Alexandra M. Peña-Nava, Naydelin M. Zambrano-Pirela.
- FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS CON NEOPLASIAS SÓLIDAS, ANTES Y DURANTE LA QUIMIOTERAPIA.** 142  
Nolis Camacho, María Piñango, Mariela Paoli, Frances Stock, Sofia Alvarado, Rafael Santiago, Rosanna Cicchetti, María Hernández.

## Casos Clínicos

- NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2: INTEGRACIÓN DE LA MEDICINA MOLECULAR EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE.** 154  
Elizabeth Gazzotti, María Esperanza Velásquez, Néstor Villegas, Rocelyn Palma.
- HIDROCEFALIA EN PACIENTE CON PROLACTINOMA GIGANTE. REPORTE DE UN CASO.** 164  
Nafxíel Jesús Brito-Núñez, Elvia Cuauero, Ruth Mangupli, Jaime Krivoy, Elio Jauregui.

- Índice acumulado.** 169

- Instrucciones a los autores.** 172

# Contents

---

## Editorial

- EARLY-ONSET TYPE 2 DIABETES: A DIFFERENT DISEASE.** 119  
Joalice Villalobos.

## Revision

- DIABETES MELLITUS AND ITS IMPACT ON THE SEVERITY OF SARS-COV-2 INFECTION.** 122  
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

## Original

- INSULINOPENIC DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: A SYSTEMATIC REVIEW OF CASE REPORTS.** 133  
Jesús A. Martínez-Torres, Manuel A. Gil-Bustillos, Nathaly D. Parra-Suniaga, Alexandra M. Peña-Nava, Naydelin M. Zambrano-Pirela.

- CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN CHILDREN WITH SOLID NEOPLASMS, BEFORE AND DURING CHEMOTHERAPY.** 142  
Nolis Camacho, María Piñango, Mariela Paoli, Frances Stock, Sofia Alvarado, Rafael Santiago, Rosanna Cicchetti, María Hernández.

## Clinical Cases

- MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2: INTEGRATION OF MOLECULAR MEDICINE IN PATIENT CARE.** 154  
Elizabeth Gazzotti, María Esperanza Velásquez, Néstor Villegas, Rocelyn Palma.

- HYDROCEPHALUS IN A PATIENT WITH A GIANT PROLACTINOMA. CASE REPORT.** 164  
Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Elvia Cuauero, Ruth Mangupli, Jaime Krivoy, Elio Jauregui.

- Cumulative index.** 169

- Instructions to authors.** 172

### DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO. UNA ENFERMEDAD DIFERENTE.

*Joalice Villalobos.*

Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 119-121. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.3.01>

La diabetes tipo 2 (DM2) de inicio temprano engloba tanto a niños y adolescentes, como a adultos jóvenes (menores de 40 años). Tiene características similares a la DM2 tradicional o de inicio tardío, pero el curso clínico y las opciones terapéuticas difieren totalmente, en general su evolución es más rápida y agresiva<sup>1,2</sup>.

La incidencia y prevalencia de la DM2 en personas tan jóvenes como niños y adolescentes se incrementa como resultado de la epidemia de obesidad infantil, y es particularmente predominante en los grupos afroamericanos, indioamericanos e hispanos<sup>3</sup>. Entre el año 1990 y 2021 la tasa aumentó de 16,7 a 39,5 por 1000 habitantes, tomando en cuenta el registro de 204 países alrededor del mundo<sup>4</sup>.

Al momento de su presentación, el fenotipo se puede superponer al de la diabetes tipo 1 (DM1). En general suele ser asintomático, de allí la importancia de la pesquisa, pero también puede cursar con los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso. El 33% puede cursar con cetosis y del 5 al 25% puede presentarse con cetoacidosis<sup>1,3</sup>.

Su etiopatogenia es diversa, la mayoría tiene sobrepeso u obesidad, pero en algunas zonas asiáticas puede ocurrir con peso normal, probablemente relacionado con alteraciones de la composición corporal. Algunos antecedentes influyen significativamente, el riesgo incrementa a 2,8 veces si la madre tuvo sobrepeso/obesidad y 5,7 veces si tuvo hiperglucemia durante el embarazo, en especial en nacidos grandes

para su edad gestacional. Los hábitos dietéticos juegan un papel determinante, a veces difícil de individualizar del riesgo aportado por el sobrepeso; por ejemplo, el consumo de bebidas azucaradas ha demostrado ser un factor de riesgo independiente. La historia familiar está inversamente asociada con la edad de aparición de DM2, la cual se reduce 1,7 años por cada 10% de incremento de miembros familiares afectados con diabetes<sup>5</sup>. Un estatus socioeconómico desfavorable parece estar asociado; el estudio TODAY revela que 50% de los padres tenían un grado de instrucción bajo<sup>6</sup>. También se han descrito polimorfismos genéticos asociados a DM2 de aparición temprana<sup>7</sup>.

El corazón de la fisiopatología es la insulinoresistencia (IR) con una eventual falla en la célula beta. La misma va a estar estrechamente relacionada con el grado de ganancia de peso y su permanencia en el tiempo. Con la IR se pierde la inhibición de la lipasa sensible a hormonas y aumenta la producción de ácidos grasos libres (AGL), con acumulación de lípidos en tejidos no adiposos. La elevación de AGL impide la habilidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa hepática (PGH), estimula la gluconeogénesis y disminuye la captación de glucosa en los tejidos periféricos. La hipersecreción compensatoria de insulina exagera el estrés oxidativo y rápido declive de la función de célula beta, que finalmente conduce a disminución en la secreción de insulina. La persistente hiperglucemia, además, exagera el daño de la célula beta (glucotoxicidad). Como resultado de la disminución de la secreción de

---

Artículo recibido en: agosto 2025. Aceptado para publicación en: septiembre 2025.

Dirigir correspondencia a: Joalice Villalobos. Email: [joalicevr@gmail.com](mailto:joalicevr@gmail.com). ORCID: 0000-0002-2533-2816.

insulina y la IR, la producción de glucagón por la célula alfa tampoco es completamente inhibida. Los mecanismos son similares a los de DM2 de inicio más tardío, lo que cambia es la velocidad; a los 1,5 años puede haber 75% de pérdida en la primera fase de secreción de insulina y 50% en la segunda, lo que toma 10 años cuando inicia a mayor edad<sup>5,8</sup>.

Entre las características clínicas que la diferencian de la DM2 tradicional destacan que predomina en el sexo femenino, mientras que en la de aparición tardía predomina en el masculino, y la evolución rápida, con requerimiento del uso de insulina entre 2 a 5 años (en la tradicional suelen ser 10 años)<sup>5</sup>. La salud reproductiva representa un aspecto clave a abordar, ya que evaluando pacientes que iniciaron la DM2 entre los 10 y 17 años, durante 6 años de estudio, el 10% de las adolescentes se embarazaron y 30% de ellas se complicaron con parto prematuro o malformaciones fetales<sup>6</sup>.

En el estudio SEARCH compararon pacientes que iniciaron la diabetes antes de los 20 años, que tenían en promedio 8 años de evolución, encontrando que los pacientes con DM2 presentaban complicaciones microvasculares significativamente más frecuentes que los pacientes con DM1. En relación con nefropatía 19,9% para DM2 y 5,8% para DM1 (OR: 2,58), y en relación con retinopatía 9,1% y 5,6% respectivamente (OR: 2,24), como las más importantes<sup>9</sup>. El 50% de los pacientes con DM2 de inicio temprano tienen al menos una complicación microvascular a los 9 años del diagnóstico, siendo la más frecuente la retinopatía<sup>10</sup>.

En relación con las complicaciones macrovasculares, evaluando pacientes que iniciaron diabetes antes y después de los 44 años, en seguimiento luego de 4 años de diagnóstico, en comparación con personas no diabéticas de la misma edad, se encontró que los pacientes con DM2 de inicio temprano tuvieron 14 veces más riesgo de infarto al miocardio y los de inicio tardío el riesgo fue de 3,7 veces. En la

incidencia de accidente cerebrovascular el hallazgo fue similar, de 30 veces para los pacientes con DM2 de inicio temprano y 3,1 veces para el inicio tardío<sup>11</sup>.

La pesquisa para DM2 en niños y adolescentes debe realizarse a partir de los 10 años, siempre que el sobrepeso u obesidad estén presentes y acompañados de 1 o 2 factores de riesgo para diabetes tipo 2<sup>12</sup>. Entre los factores de riesgo ahora se incluyen el uso de agentes antipsicóticos con rápida ganancia de peso (aripiprazol, risperidona, olanzapina) de amplio uso en neuropsiquiatría<sup>13</sup>.

Los cambios en el estilo de vida continúan siendo el pilar fundamental en estos pacientes. Hasta hace pocos años las opciones terapéuticas farmacológicas eran limitadas en la edad pediátrica, solo se permitía el uso de metformina e insulina, ahora se han incorporado el uso de análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) e inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2), los cuales con sus propiedades protectoras cardiovasculares y renales lucen prometedoras en la prevención de complicaciones, pudiendo cambiar la historia natural de estos pacientes.

El impacto que ha llegado a tener esta patología en la evolución de los pacientes ha condicionado incluso que la edad recomendada para cirugía metabólica haya disminuido significativamente en los últimos años, y actualmente puede ser considerada como tratamiento del adolescente con DM2 a partir de los 12 años, con índice de masa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  o 120% del pc95, mal controlados o con serias comorbilidades a pesar de la intervención farmacológica y en el estilo de vida<sup>13</sup>.

En conclusión, la DM2 de inicio temprano debe ser considerada como una enfermedad diferente, de evolución más agresiva y con disfunción de la célula beta más rápida, la cual debe ser individualizada evitando la inercia terapéutica, teniendo metas claras y con la utilización oportuna de las herramientas terapéuticas disponibles.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koren D, Levitsky LL. Type 2 diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Rev* 2021;42:167-179. doi: 10.1542/pir.2019-0236.
2. Misra S, Khunti K, Goyal A, Gable D, Armocida B, Tandon N, Sachdev P, Wild SH, Hivert MF, Beran D. Managing early-onset type 2 diabetes in the individual and at the population level. *Lancet* 2025;405:2341-2354. doi: 10.1016/S0140-6736(25)010.
3. Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, Jensen ET, Dabelea D, Liese AD, Dolan LM, Shah AS, Bellatorre A, Sauder K, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes, 2002–2018: Results from the US Population-Based SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:242-250. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00025-6.
4. Hu Y, He T, Zhang Y, Long Y, Gao C, Xu Y. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024;403:2162-2203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
5. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;6:69-80. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9.
6. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, Kaufman FR, Linder B, Marcovina S, McGuigan P, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: The TODAY Cohort at Baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;96:159-167. doi: 10.1210/jc.2010-1642.
7. Castorani V, Polidori N, Giannini C, Blasetti A, Chiarelli F. Insulin resistance and type 2 diabetes in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25:217-226. doi: 10.6065/apem.2040090.045.
8. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents. *Curr Diabetes Rev* 2020;16:220-229. doi: 10.2174/1573399814666180608074510.
9. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, SEARCH for Diabetes in Youth Research et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA* 2017;317:825-835. doi: 10.1001/jama.2017.0686.
10. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B. TODAY Study. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:416-426. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
11. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003;26:2999-3005. doi: 10.2337/diacare.26.11.2999.
12. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, Avila Edwards KC, Eneli I, Hamre R, Joseph MM, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023;151:e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640.
13. Shah AS, Barrientos-Pérez M, Chang N, Fu JF, Hannon TS, Kelsey M, Peña AS, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Wicklow B, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2024: type 2 diabetes in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2024;97:555-583. doi: 10.1159/000543033.

### DIABETES MELLITUS Y SU IMPACTO EN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.

*Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>.*

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 122-132. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.3.02>

#### RESUMEN

La diabetes mellitus es un importante factor de riesgo que agrava la infección por el SARS-CoV-2, el virus responsable del COVID-19. Esta diabetes, caracterizada por la hiperglucemia, se asocia a una mayor susceptibilidad a las infecciones, incluida la COVID-19, ya que induce alteraciones en el sistema inmunitario que favorecen la replicación viral, aumentando la gravedad de la enfermedad. Se ha observado que la hiperglucemia eleva la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, el principal receptor utilizado por el virus para entrar en las células. Este aumento de la expresión puede facilitar la infección en los pacientes diabéticos. Además, la inflamación crónica que acompaña a la diabetes mellitus amplifica la respuesta inmunitaria a la infección, que puede contribuir a las tormentas de citoquinas, un fenómeno asociado a las formas graves de COVID-19. Los productos finales de la glicación y sus receptores desempeñan un papel importante en la invasión viral de las células huésped. Por lo tanto, la interrelación entre diabetes mellitus y COVID-19 subraya la necesidad de seguir investigando los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, en busca de nuevas terapias que puedan mitigar la gravedad de la enfermedad en este grupo vulnerable. El objetivo de esta revisión fue determinar el impacto de la diabetes mellitus sobre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

**Palabras claves:** Diabetes mellitus; COVID-19; infección por SARS-CoV-2; hiperglucemia; respuesta inmunitaria.

### DIABETES MELLITUS AND ITS IMPACT ON THE SEVERITY OF SARS-COV-2 INFECTION.

#### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a major risk factor that exacerbates SARS-CoV-2 infection, the virus responsible for COVID-19. This type of diabetes, characterized by hyperglycemia, is associated with increased susceptibility to infections, including COVID-19, as it induces alterations in the immune system that promote viral replication, thereby increasing disease severity. It has been observed that hyperglycemia elevates the expression of angiotensin-converting enzyme 2, the primary receptor used by the virus to enter cells. This increased expression can facilitate infection in diabetic patients. Furthermore, the chronic inflammation accompanying diabetes mellitus amplifies the immune response to infection, which can contribute to cytokine storms, a phenomenon associated with severe forms of COVID-19. Advanced glycation end-products and their receptors play a significant role in viral invasion of host cells. Therefore, the interrelationship between diabetes mellitus and COVID-19 underscores the need for continued research into the underlying pathophysiological mechanisms, in search of novel therapies that can mitigate disease severity in this vulnerable group. The aim of this review was to determine the impact of diabetes mellitus on the severity of SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** Diabetes mellitus; COVID-19; SARS-CoV-2 infection; Hyperglycemia; Immune response.

---

Artículo recibido en: diciembre 2024. Aceptado para publicación en: julio 2025.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com). ORCID: 0000-0002-5433-7149.

## LISTA DE ABREVIATURAS.

**Ang (1-7):** Angiotensina (1-7).  
**CD147:** Glicoproteína CD147.  
**CID:** Coagulación intravascular diseminada.  
**COVID-19:** Enfermedad por coronavirus 2019.  
**DM:** Diabetes mellitus.  
**ECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2.  
**EG:** Glicoproteína de envoltura.  
**ERO:** Especies reactivas del oxígeno.  
**FNT- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .  
**GS:** Glicoproteína de espiga.  
**HAG:** Glicoproteína acetil esterasa de la hemaglutinina.  
**HMGB1:** Proteínas de alta movilidad del grupo 1.  
**IL:** Interleucina.  
**IL-1 $\beta$ :** Interleucina-1 $\beta$ .  
**IL-6:** Interleucina 6.  
**IL-18:** Interleucina-18.  
**MERS-CoV:** Virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.  
**MG:** Glicoproteína de membrana.  
**NETs:** Trampas extracelulares liberadas por neutrófilos.  
**NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.  
**NLRP3:** Inflamasoma NLRP3.  
**PFG:** Productos finales de la glicación.  
**PFGA:** Productos finales de glicación avanzada.  
**proIL-1 $\beta$ :** Precursores de la interleucina-1 $\beta$ .  
**proIL-18:** Precursores de la interleucina-18.  
**RAGE:** Receptores para productos finales de glicación avanzada.  
**RTT:** Receptores tipo Toll.  
**S100:** Proteínas S100.  
**SARS:** Síndrome respiratorio agudo severo.  
**SARS-CoV:** Virus del síndrome respiratorio agudo severo.  
**SARS-CoV-2:** Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.  
**SDRA:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda.  
**SRAA:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona.  
**TM:** Trombomodulina.  
**TMPS2:** Proteasa transmembrana de serina.

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus, un género que incluye al virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y al virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). La alta capacidad del SARS-CoV-2 para causar enfermedades graves se atribuye a una combinación de factores, incluyendo su capacidad de infectar eficientemente células humanas y evadir respuestas inmunitarias<sup>1-3</sup>. La severidad de la enfermedad COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, se ve agravada por la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares<sup>1</sup>.

La DM, caracterizada por hiperglucemia resultante de déficits en la secreción de insulina o en la utilización de la glucosa, se asocia a un mayor riesgo de infecciones, incluyendo COVID-19<sup>1</sup>. Estudios previos han demostrado que la hiperglucemia es un factor pronóstico independiente de morbilidad y mortalidad en pacientes con SARS y MERS<sup>2,3</sup>. En el contexto de COVID-19, la DM exacerba la severidad de la enfermedad y aumenta la mortalidad.

Varios mecanismos podrían explicar esta asociación. La hiperglucemia crónica induce alteraciones en el sistema inmunitario, favoreciendo la replicación viral y aumentando la susceptibilidad a infecciones. Además, la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el receptor principal para la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped, se encuentra elevada en tejidos de pacientes diabéticos. Esta mayor expresión de ECA2 podría facilitar la infección por el virus<sup>4</sup>.

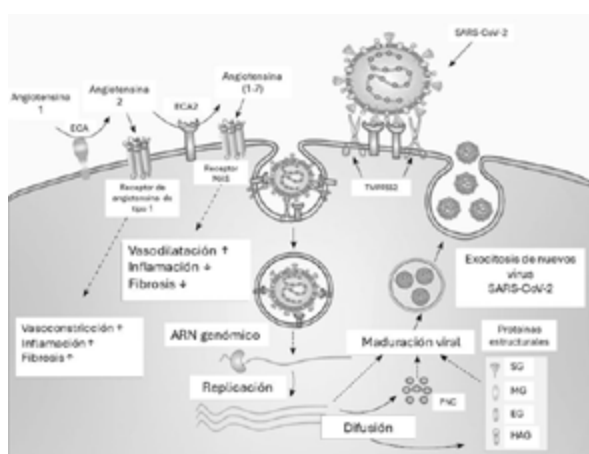
Otro factor relevante es la tormenta de citocinas, una respuesta inflamatoria descontrolada asociada a formas graves de COVID-19. La hiperglucemia crónica contribuye a una regulación deficiente del metabolismo de la glucosa, que puede exacerbar la respuesta inflamatoria y aumentar la producción de citocinas. Los productos finales de la glicación avanzada (PFGA), moléculas altamente reactivas formadas por la unión de carbohidratos a proteínas, también podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la COVID-19 en pacientes diabéticos, al promover la inflamación y el daño tisular<sup>5</sup>. El objetivo de esta revisión fue determinar el impacto de la diabetes mellitus sobre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

## ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 Y SEVERIDAD DE LA COVID-19 EN DIABÉTICOS.

Las glicoproteínas de espiga (SG) del SARS-CoV-2 se unen al receptor de la ECA2 en la superficie de diversas células humanas, incluyendo las epiteliales pulmonares, pancreáticas, renales,

intestinales y vasculares<sup>6</sup>. Esta interacción, mediada por el dominio S1 de la SG, permite la entrada del virus en la célula huésped. La proteasa transmembrana serina 2 facilita este proceso al escindir la SG, lo que aumenta su afinidad por ECA2<sup>7</sup>.

La ECA2, además de ser el receptor del SARS-CoV-2, desempeña un papel crucial en la regulación de la tensión arterial al convertir la angiotensina II en angiotensina (1-7)<sup>8</sup>. La unión de la SG viral a ECA2 bloquea esta actividad enzimática, que conduce a un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), favoreciendo la vasoconstricción, la inflamación y la fibrosis tisular. Por el contrario, la Ang (1-7) ejerce efectos vasodilatadores y antiinflamatorios a través del receptor Mas, contribuyendo a la homeostasis cardiovascular<sup>9</sup>. La figura 1 ilustra esquemáticamente la interacción entre la SG del SARS-CoV-2, ECA2 y los efectos resultantes en el SRAA.



**Fig. 1.** Mecanismos de ingreso del SARS-CoV-2 y el papel de la enzima convertidora de angiotensina (Adaptado de Sarkar y col., 2021)<sup>1</sup>. [ECA: enzima convertidora de angiotensina; ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina; SG: glicoproteína de unión adherente; MG: glicoproteína de membrana; EG: glicoproteína de envoltura; HA0: glicoproteína acetil esterasa de la hemaglutinina].

La expresión de la ECA2 en pacientes diabéticos es un tema complejo y aún no del todo resuelto. Algunos estudios sugieren una disminución de la expresión de ECA2 en pacientes con nefropatía diabética, posiblemente debido a procesos de glicación<sup>10,11</sup>. Sin embargo, otros estudios han encontrado un aumento de la expresión de ECA2 en tejidos como el pulmón de pacientes diabéticos con COVID-19<sup>12</sup>.

La administración de inhibidores del SRAA, como los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, ha demostrado aumentar la expresión de ECA2 en modelos animales<sup>13</sup>. Esta observación llevó a la hipótesis de que los pacientes con comorbilidades como DM e hipertensión que tomaban estos fármacos podrían ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 debido a una mayor expresión de ECA2<sup>14</sup>. Sin embargo, estudios clínicos a gran escala no han encontrado una asociación clara entre el uso de inhibidores de la ECA2 y bloqueadores de los receptores de angiotensina II con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o una peor evolución de la enfermedad. De hecho, ensayos clínicos aleatorizados sugieren que el tratamiento continuo con estos fármacos en pacientes con COVID-19 no empeora los resultados clínicos<sup>15,16</sup>.

## DIABETES MELLITUS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2.

La expresión de la ECA2 en el páncreas es un tema de debate. Algunos estudios han detectado ECA2 en los islotes pancreáticos, particularmente en las células  $\beta$ , sugiriendo un posible tropismo del SARS-CoV-2 por estas células<sup>17</sup>. Sin embargo, otras investigaciones han encontrado expresión de ECA2 en otras regiones del páncreas, como el epitelio ductal y los vasos sanguíneos, pero no en las células  $\alpha$  y  $\beta$ <sup>18</sup>. Estas discrepancias pueden atribuirse a factores metodológicos como la especificidad de los anticuerpos utilizados, la preparación de las muestras y la sensibilidad de las técnicas de detección.

La GS del SARS-CoV-2 puede unirse al receptor ECA2 presente en los islotes pancreáticos, lo

que puede dañar la masa celular de estos y, consecuentemente, disminuir la producción de insulina. Esta interacción viral podría explicar el aumento significativo en la incidencia de DM en pacientes hospitalizados por COVID-19, con algunos estudios reportando que más del 50% desarrolla DM durante su estancia hospitalaria. Además, se ha observado que un porcentaje considerable de pacientes recuperados de infecciones respiratorias agudas por coronavirus pueden desarrollar DM de novo años después<sup>19</sup>.

Los resultados de un metanálisis sugieren que aproximadamente el 14% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollan DM por primera vez<sup>20</sup>. Asimismo, la severidad de la DM preexistente tiende a empeorar en estos pacientes, lo que se traduce en aumento en las dosis de fármacos hipoglucemiantes, especialmente insulina<sup>21,22</sup>. Este incremento en la necesidad de insulina podría estar relacionado con el estrés fisiológico y la inflamación asociados a la infección por SARS-CoV-2, que exacerban la insulinoresistencia.

### **RESPUESTA INMUNITARIA ALTERADA AL SARS-COV-2 EN DIABETES.**

La estrecha relación evolutiva entre el metabolismo y el sistema inmunológico ha dado lugar a una interdependencia profunda. En la DM tipo 2 esta relación se manifiesta en alteraciones inmunológicas significativas, como cambios en los niveles de citoquinas, la composición leucocitaria y un aumento de procesos inflamatorios como la fibrosis y la apoptosis<sup>23</sup>. El estrés celular crónico asociado a la DM tipo 2, caracterizado por estrés oxidativo, acumulación de lípidos y proteínas mal plegadas, exacerba aún más estas respuestas inflamatorias.

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria vigorosa, con un aumento en la infiltración de células inflamatorias en el pulmón y una producción excesiva de citoquinas. En pacientes con DM tipo 2, esta respuesta inflamatoria preexistente se ve amplificada, lo que puede conducir a un daño

tisular más severo y a complicaciones como la tormenta de citoquinas<sup>24</sup>. La combinación de la inflamación crónica asociada a la DM tipo 2 y la respuesta aguda al SARS-CoV-2 puede explicar la mayor severidad de la enfermedad en estos pacientes.

### **RESPUESTA INFLAMATORIA EXAGERADA.**

En la mayoría de los casos, una respuesta inmunitaria coordinada y eficaz elimina la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, el daño directo a las células alveolares y endoteliales causado por el virus puede desencadenar una muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. Este proceso se asocia a la activación del inflammasoma NLRP3, que conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias como interleucina (IL) IL-1 $\beta$  e IL-18 (figura 2). Los inflammasomas son complejos proteicos intracelulares que se ensamblan en respuesta a diversos estímulos, tanto de origen externo (como patógenos) como interno (como componentes celulares dañados), amplificando así la respuesta inflamatoria<sup>24</sup>.

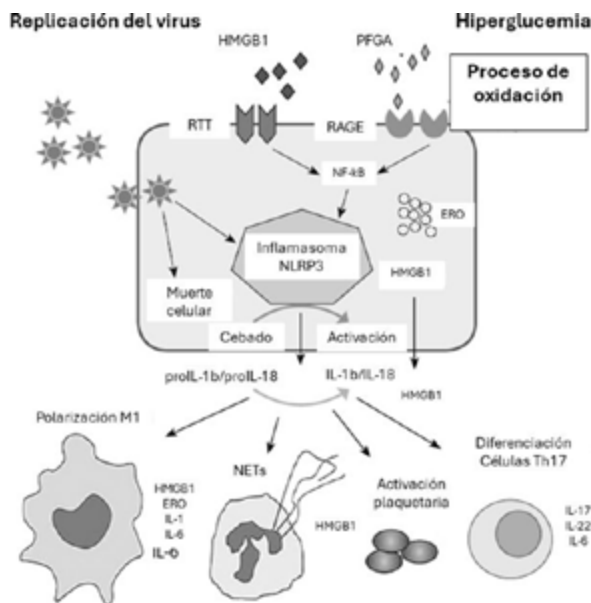
Una minoría de pacientes desarrolla una respuesta inmunitaria descontrolada que culmina en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multiorgánico y, en ocasiones, la muerte. Esta respuesta hiperinflamatoria, conocida como "tormenta de citoquinas", se caracteriza por niveles elevados de interleucinas (IL-17, IL-22, IL-6), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) y otras citoquinas. Esta desregulación inmunitaria se acompaña de linfopenia, disfunción de las células T y alteraciones en la diferenciación de las células Th17, que favorece la infiltración de neutrófilos y macrófagos en los tejidos<sup>25</sup>.

Las concentraciones elevadas de IL-6 se han correlacionado con la severidad del SDRA en pacientes con COVID-19. Esta estrecha asociación ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas a inhibir la IL-6, como el tocilizumab<sup>26</sup>. Además de la respuesta inflamatoria exacerbada, muchos pacientes con COVID-19 desarrollan coagulación

intravascular diseminada (CID), una condición caracterizada por la formación de coágulos sanguíneos en pequeños vasos sanguíneos. Esta puede complicar significativamente el curso de la enfermedad y contribuir al daño multiorgánico. Aunque el tratamiento con heparina de bajo peso molecular ha demostrado ser beneficioso en algunos casos, la CID puede persistir y requerir terapias adicionales<sup>27</sup>. En conjunto, estos hallazgos subrayan el papel central de la respuesta inflamatoria descontrolada en la patogénesis del SDRA en pacientes con COVID-19. La hiperactivación del sistema inmunitario, caracterizada por la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias y alteraciones en la coagulación, contribuye significativamente a la severidad de la enfermedad.

Para comprender la desregulación inmunitaria observada en la COVID-19, es fundamental considerar la biología de los murciélagos, reservorios naturales de numerosos virus ARN, incluyendo SARS-CoV-1 y MERS. A pesar de albergar estos patógenos, los murciélagos presentan una notable tolerancia viral, lo cual se atribuye, en parte, a una inmunidad innata altamente especializada<sup>28</sup>. Su extraordinaria longevidad y capacidad de vuelo sostenido requieren mecanismos homeostáticos eficientes, incluyendo una regulación precisa de la respuesta inflamatoria. En los murciélagos, la activación del inflamasoma NLRP3 y la subsiguiente producción de IL-1 $\beta$  e IL-18, típicamente asociadas con una inflamación intensa, se encuentran atenuadas tras la infección viral<sup>29</sup>. Esta modulación de la respuesta inflamatoria permite a los murciélagos controlar las infecciones virales sin desencadenar un daño tisular excesivo<sup>30</sup>. Comparativamente, en humanos, una respuesta inflamatoria descontrolada, caracterizada por una activación excesiva del inflamasoma NLRP3 y producción excesiva de citoquinas, contribuye significativamente a la severidad de la COVID-19.

La inflamación, parte integrante de la respuesta inmunitaria innata, es una respuesta inmunitaria inmediata a una infección o lesión. La hiperglucemia desencadena múltiples vías de



**Fig. 2.** Mecanismos del Eje RAGE en la infección por SARS-CoV-2 en individuos diabéticos (Adaptado de De Francesco EM et al., 2020)<sup>30</sup>. [HMGB1: Proteínas de alta movilidad del grupo 1; PFGA: Productos finales de la glicación; RTT: Receptores tipo Toll; RAGE: Receptores para productos finales de glicación avanzada; NF- $\kappa$ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; ERO: Especies reactivas del oxígeno; proIL-1 $\beta$ /proIL-18: Precursores de la interleucina-1 $\beta$  y la interleucina-18; IL-1 $\beta$ /IL-18: interleucina-1 $\beta$ /interleucina-18; NETs: trampas extracelulares neutrófilos].

señalización que conducen a la inflamación crónica, la secreción de citoquinas, la muerte celular y otras complicaciones asociadas a la DM. Los niveles elevados de glucosa en sangre provocan la secreción descontrolada de interferón- $\alpha$ , otras citoquinas proinflamatorias y quimiocinas<sup>30</sup>. Al mismo tiempo, se reduce la producción de factores antiinflamatorios como IL-4 e IL-10. Las concentraciones de TNF $\alpha$  en pacientes con DM tipo 1, de IL-6 en pacientes con DM tipo 2 y de IL-8 tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2 están aumentadas en comparación con pacientes sin DM<sup>31</sup>. Las concentraciones circulantes de citoquinas, proteína C reactiva, amiloide A sérico y fibrinógeno están elevadas

en la DM2. La evidencia indica que los mediadores inflamatorios se secretan en concentraciones superiores en pacientes con DM y otras comorbilidades infectadas por virus<sup>32</sup>.

Las concentraciones séricas de algunos factores proinflamatorios como la IL-6, la ferritina, la proteína C reactiva y el dímero D son anormalmente más elevadas en pacientes con COVID-19 y DM en comparación con pacientes sin DM. Además, las concentraciones elevadas de ferritina activan el sistema mononuclear fagocítico, una parte integral de la tormenta de citoquinas<sup>21</sup>. Los pacientes diabéticos son más propensos a su desarrollo, que finalmente conduce a graves complicaciones de la infección por COVID-19. En los pacientes no diabéticos, la sobreproducción de factores inflamatorios debida a la infección por SARS-CoV-2 está controlada<sup>33</sup>.

### **INFLAMACIÓN, RECEPTORES DE PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN Y DIABETES: UNA CONEXIÓN ESTRECHA.**

Los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGE) y sus ligandos podrían desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de la neumonía por COVID-19 y del SDRA, especialmente en pacientes con DM. Las concentraciones elevadas de PFGA en pacientes con hiperglucemia promueven la unión a los RAGE, que desencadena una cascada inflamatoria y contribuye al desarrollo de complicaciones vasculares crónicas, incluyendo la disfunción endotelial<sup>34,35</sup>. Esta vía podría exacerbar la respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19 y DM, agravando la enfermedad.

La expresión de los RAGE varía según el tipo celular y el estado inflamatorio del tejido. Aunque se ha descrito una expresión basal de RAGE en la membrana basal de las células epiteliales alveolares tipo I, su papel en la adhesión y morfología de estas células en el intercambio gaseoso aún requiere mayor investigación y su función en este contexto aún no está completamente explicada<sup>36</sup>. En contraste, en células como las endoteliales, musculares

lisas y vasculares, neuronas y células inmunitarias, la expresión de RAGE es inducible y se incrementa en respuesta a estímulos inflamatorios y a la presencia de sus ligandos.

Los RAGE pueden formar complejos oligoméricos que se activan y estabilizan al unirse a diversos ligandos, incluyendo los PFGA<sup>37</sup>. En pacientes con DM, la interacción entre PFGA y RAGE se ve exacerbada, contribuyendo a la inflamación crónica y al desarrollo de complicaciones vasculares (figura 2)<sup>34</sup>. La hiperglucemia aumenta la producción de ligandos RAGE, lo que induce la replicación viral y la activación de la señalización RAGE. Como resultado, se produce activación del inflamasoma, cuya función es permitir la síntesis de citoquinas. Las citocinas y la secreción pasiva de proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1) provocan una respuesta inmunitaria descontrolada, abriendo el camino a una tormenta de citoquinas. Además de los PFGA, los RAGE reconocen otras moléculas proinflamatorias como HMGB1 y las proteínas S100. Estas moléculas, al unirse a los RAGE y a otros receptores como los receptores tipo Toll, amplifican la respuesta inflamatoria, favoreciendo el reclutamiento de células inmunitarias y la producción de citocinas<sup>38</sup>. Esta compleja red de interacciones moleculares subyace a la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la DM.

La hiperglucemia induce un aumento en la producción de ligandos que, al unirse a los RAGE, estimulan la replicación viral y activan el inflamasoma NLRP3 y la posterior síntesis de su proteína. Ante un estímulo inflamatorio, el inflamasoma NLRP3 se ensambla y activa, desencadenando la conversión de la pro-IL-1 $\beta$  en su forma activa, IL-1 $\beta$ . Esta citocina, junto con otras como el FNT- $\alpha$ , induce una respuesta inflamatoria exacerbada, caracterizada por la activación de macrófagos, la formación de trampas extracelulares liberadas por neutrófilos (NETs) y la diferenciación de linfocitos Th17. Además, la hiperglucemia promueve la liberación pasiva de HMGB1, que amplifica la respuesta inflamatoria al unirse a los RAGE y a otros receptores. La combinación de una respuesta

inflamatoria descontrolada y la disfunción endotelial preexistente en pacientes diabéticos favorece el desarrollo de CID, contribuyendo a la severidad de la enfermedad<sup>38</sup>.

## LIGANDOS DE LOS RECEPTORES DE PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN Y SU PAPEL EN LA LESIÓN PULMONAR AGUDA.

Los RAGE desempeñan un papel crucial en la exacerbación de la neumonía en pacientes con DM. Estudios en modelos animales han demostrado que ratones diabéticos infectados con bacterias Gram negativas presentan una mayor mortalidad asociada a una respuesta inflamatoria exacerbada desencadenada por la hiperglucemia. El bloqueo farmacológico de RAGE en estos modelos ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia, lo que subraya la importancia de esta vía en la patogénesis de la neumonía en el contexto de la DM<sup>38</sup>.

La HMGB1, un potente mediador inflamatorio, también se activa en respuesta a la hiperglucemia y desempeña un papel clave en la inflamación pulmonar, especialmente en pacientes con DM. En modelos animales, la HMGB1 induce la inflamación pulmonar a través de la activación de los RAGE, que resulta en la activación del inflamasoma NLRP3 y el aumento de la producción de IL-1 $\beta$ <sup>39</sup>. Además, la unión de HMGB1 a RAGE afecta negativamente la diferenciación de las células T helper 17, las cuales contribuyen al desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias<sup>40</sup>. Estos hallazgos sugieren que la interacción entre HMGB1 y RAGE constituye una vía central en la patogénesis de la SDRA en pacientes con DM.

Las concentraciones de RAGE se correlacionan positivamente con la severidad del SDRA y aumentan el riesgo de mortalidad, mientras que su disminución se asocia con una mejor evolución de la enfermedad<sup>36</sup>. Por lo tanto, la monitorización de las concentraciones de RAGE y sus ligandos podría ser una herramienta útil para la evaluación pronóstica de pacientes con SDRA.

Los ligandos de RAGE también desempeñan un papel crucial en la coagulopatía asociada al SDRA al estimular la activación plaquetaria y la formación de trombos<sup>41,42</sup>. La lesión vascular resultante induce la liberación de mediadores inflamatorios, que, junto con la hiperglucemia, promueven la formación de NETs<sup>43</sup>. Estas estructuras compuestas por ADN, histonas y proteínas antimicrobianas contribuyen a la propagación de la inflamación y a la trombosis microvascular. Además, las NETs pueden ser una fuente de HMGB1, un potente mediador inflamatorio que aumenta la permeabilidad vascular<sup>44,45</sup>.

En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, la disfunción endotelial es una característica distintiva. El virus infecta directamente las células endoteliales, causando una endotelitis caracterizada por daño celular y hemorragia<sup>47</sup>. Esta disfunción endotelial, exacerbada por la presencia de comorbilidades como la DM, facilita la formación de trombos y la progresión de la enfermedad. Los RAGE, al unirse a diversos ligandos liberados durante el proceso inflamatorio, amplifican la respuesta inflamatoria y contribuyen al daño tisular, convirtiéndose en un objetivo terapéutico potencial en pacientes con SDRA y COVID-19<sup>48</sup>. Además de unirse al receptor ECA2, la GS del SARS-CoV-2 también interactúa con la glicoproteína CD147<sup>47</sup>. Esta última es una proteína multiligando que se expresa en diversos tipos celulares, incluyendo neumocitos tipo II, células inmunitarias, endoteliales y plaquetarias. Su expresión y función se ven moduladas por la hiperglucemia, lo que sugiere una posible conexión con la vía de señalización de los RAGE<sup>49</sup>.

El CD147 participa en la producción de ácido hialurónico, un componente de la matriz extracelular que desempeña un papel proinflamatorio y protrombótico en la neumonía por COVID-19<sup>50</sup>. La hiperglucemia induce la glucosilación de CD147, que aumenta la actividad de enzimas que degradan la matriz extracelular y debilita las uniones intercelulares, facilitando así la entrada del virus en las células huésped.

## PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS.

Estos hallazgos plantean interrogantes sobre la mejor estrategia terapéutica para pacientes con DM y COVID-19. Si bien un control glucémico estricto se asocia con mejores resultados y menor mortalidad en general<sup>51</sup>, se requiere una mayor investigación para determinar si los niveles plasmáticos de proteínas como los PFG, el RAGE, la HMGB1 y las proteínas S100 se ven afectados de manera diferencial por el tratamiento insulínico en pacientes con DM y COVID-19, y si estos marcadores podrían predecir la evolución clínica de estos pacientes.

La relevancia de estudiar esta vía metabólica radica en que las concentraciones de RAGE son más elevadas en pacientes diabéticos en comparación con individuos no diabéticos, y que disminuyen con un control glucémico intensivo<sup>52</sup>. Sin embargo, en otros estudios, las concentraciones de RAGE se han asociado con complicaciones micro y macrovasculares, así como con mayor mortalidad, sin mostrar una clara relación con el tratamiento insulínico<sup>53</sup>. Estos hallazgos sugieren una compleja interacción entre el control glucémico, las concentraciones de RAGE y la evolución clínica de los pacientes con DM, tanto en condiciones basales como en el contexto de infecciones como la COVID-19.

Los resultados obtenidos sugieren que el RAGE podría ser un objetivo terapéutico prometedor en pacientes con DM y COVID-19. Varias estrategias farmacológicas podrían dirigirse a este eje:

- *Inhibidores directos de RAGE:* La azeliragon, un inhibidor oral de RAGE, podría prevenir su interacción con sus ligandos<sup>30</sup>.
- *Fármacos que modulan la señalización de RAGE:* Algunos fármacos ya aprobados, como la metformina, las estatinas y los inhibidores de la ECA, podrían tener efectos beneficiosos al modular la vía de señalización de RAGE<sup>30</sup>.
- *Inhibición de ligandos de RAGE:* La cloroquina, utilizada en el tratamiento de la

COVID-19, suprime la liberación de HMGB1, un potente ligando de RAGE. Asimismo, los anticoagulantes como las heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir la interacción de RAGE con HMGB1 y otras moléculas proinflamatorias<sup>54</sup>.

- *Heparinas de bajo peso molecular:* La heparina 2-O,3-O-desulfatada y la enoxaparina pueden inhibir la interacción entre el RAGE y la HMGB1. Además, algunas heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir la interacción de RAGE con otras moléculas proinflamatorias, como las calgranulinas S100<sup>55</sup>.
- *Anticuerpos monoclonales:* Estudios en modelos animales han demostrado que la neutralización de HMGB1 mediante anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 protege contra el daño pulmonar, incluso en el contexto de infecciones virales como la influenza<sup>56</sup>.
- *Bloqueo de vías de señalización:* El bloqueo de la acción de la trombomodulina (TM) podría ser una opción terapéutica adicional, ya que está involucrada en la respuesta inflamatoria mediada por RAGE. La TM inhibe la interacción entre HMGB1 y el RAGE, lo que ha sido demostrado en modelos animales de SDRA<sup>57</sup>. Esta propiedad antiinflamatoria puede traducirse en beneficios clínicos en pacientes con sepsis, donde la administración de TM ha demostrado reducir la mortalidad<sup>58</sup>.
- *Repleción de ECA2:* La administración de ECA2 recombinante podría ser beneficiosa en las etapas iniciales de la infección por SARS-CoV-2, ya que este receptor compite con el virus por la unión a la GS y ejerce efectos antiinflamatorios<sup>59</sup>.

Estos hallazgos abren nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias dirigidas al eje RAGE en pacientes con DM y COVID-19, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad.

## CONCLUSIÓN

La DM es un factor de riesgo significativo para desarrollar complicaciones severas en caso de infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con DM tienen una respuesta inflamatoria exacerbada ante la infección, que contribuye a un mayor daño pulmonar y a un peor pronóstico. El sistema RAGE juega un papel crucial en esta respuesta inflamatoria exagerada. Al modular este sistema, se podría reducir la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 y DM. La coexistencia de DM y COVID-19 plantea un gran desafío clínico. Es necesario profundizar en la investigación para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y desarrollar nuevas terapias dirigidas al RAGE.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sarkar S, Das D, Borsingh Wann S, Kalita J, Manna P. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract* 2021;178:108936. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108936.
- Férez-Bonelo KM, Iriarte-Durán MB, Giraldo O, Parra-Lara LG, Martínez V, Urbano MA, Guzmán G. Clinical outcomes in patients with diabetes and stress hyperglycemia that developed SARS-CoV-2 infection. *Biomedica* 2024;44:73-88. doi: 10.7705/biomedica.7095.
- Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Viral Sin* 2016;31:81-84. doi: 10.1007/s12250-015-3679-z.
- Klauss PHA, Hi EMB, Bianchi CCR, Ruiz AU, Barros MFCB, Silva BMD, Moretto TL, Soriano FG, Curi R, et al. Evaluation of COVID-19 cases treated in the intensive care unit in a coastal city hospital during the pandemic. *Braz J Med Biol Res* 2024;57:e14301. doi: 10.1590/1414-431X2024e14301.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- Guarienti FA, Gonçalves JIB, Gonçalves JB, Antônio Costa Xavier F, Marinowicz D, Machado DC. COVID-19: a multi-organ perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1425547. doi: 10.3389/fcimb.2024.1425547.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Moriyama R, Nakamura S, Mitsui I, Sugiyama M, Fukui H, Fukui H, Hagiwara T, Miyabe-Nishiwaki T, Suzuki J. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2, NRP1, TMPRSS2, and FURIN in the reproductive tissues of male macaques. *Histochem Cell Biol* 2024;162:465-475. doi: 10.1007/s00418-024-02314-9.
- Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, Pascual J, Soler MJ, Riera M. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. *Lab Invest* 2020;100:1169-1183. doi: 10.1038/s41374-020-0440-5.
- Ueno A, Onishi Y, Mise K, Yamaguchi S, Kanno A, Nojima I, Higuchi C, Uchida HA, Shikata K, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a marker for renal outcome of diabetic kidney disease (DKD) (U-CARE study 3). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024;12:e004237. doi: 10.1136/bmjdr-2024-004237.
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108132. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
- Drzymala A. The functions of SARS-CoV-2 receptors in diabetes-related severe COVID-19. *Int J Mol Sci* 2024;25:9635. doi: 10.3390/ijms25179635.
- Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, Shirai M, Pearson JT. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol* 2017;144:90-99. doi: 10.1016/j.bcp.2017.07.022.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
- Michaels TM, Essop MF, Joseph DE. Potential effects of hyperglycemia on sars-cov-2 entry mechanisms in pancreatic beta cells. *Viruses* 2024;16(8):1243. doi: 10.3390/v16081243.
- Zhang P, Zheng CB, Liu XY, Zhang X, Huang L, Zeng X. Lymphocytes regulate expression of the SARS-CoV-2 cell entry factor ACE2 in the pancreas of T2DM patients. *Diabet Med* 2023;40(10):e15106. doi: 10.1111/dme.15106.

19. Zhou J, Wang Y, Xu R. Association of COVID-19 infection and the risk of new incident diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1429848. doi: 10.3389/fendo.2024.1429848.
20. Mohamed AH, Darraj M, Yassin A, Somaili M, Sayed A, Oraibi O, Mohrag M, Madkhali MA, Alqassimi S, et al. Prevalence and short-term clinical impacts of new-onset diabetes mellitus among patients with COVID-19 in Jazan region, Saudi Arabia. *BMC Endocr Disord* 2024;24:197. doi: 10.1186/s12902-024-01724-z.
21. Ji W, Xie X, Bai G, Fan Y, He Y, Zhang L, Zhou H, Li L, Qiang D, et al. Type 2 diabetes mellitus aggravates complement dysregulation and affects cortisol response in patients with Post-COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2024;17:3849-3861. doi: 10.2147/DMSO.S480457.
22. Riahi S, Sombra LRS, Lo KB, Chacko SR, Neto AGM, Azmaiparashvili Z, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J, Anastasopoulou C. Insulin use, diabetes control, and outcomes in patients with COVID-19. *Endocr Res*. 2021;46:45-50. doi: 10.1080/07435800.2020.1856865.
23. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98-107. doi: 10.1038/nri2925.
24. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
25. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 transmission is more efficient and aggressive than viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules* 2020;10:1312. doi: 10.3390/biom10091312.
26. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res* 2020;51:595-597. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.009.
27. Samajdar SS, Sam PA, Moitra S, Ray Y, Pal J, Joshi SR, Tripathi SK. Risk benefit analysis in reference to use of LMWH in COVID-19. *J Assoc Physicians India* 2020;68:52-61.
28. Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, Cowled C, Ng JH, Mok L, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- $\alpha$  in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:2696-2701. doi: 10.1073/pnas.1518240113.
29. Bisht P, Gallagher MD, Barrasa MI, Boucay J, Harding A, Déjosez M, Godoy-Parejo C, Bisher ME, de Nola G, et al. Abortive infection of bat fibroblasts with SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2024;121:e2406773121. doi: 10.1073/pnas.2406773121.
30. De Francesco EM, Vella V, Belfiore A. COVID-19 and diabetes: The importance of controlling RAGE. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:526. doi: 10.3389/fendo.2020.00526.
31. Wołoszyn-Durkiewicz A, Iwaszkiewicz-Grzes D, Świętoń D, Kujawa MJ, Jankowska A, Durawa A, Glasner P, Trzonkowski P, Glasner L, et al. The complex network of cytokines and chemokines in pediatric patients with long-standing type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 2024;25:1565. doi: 10.3390/ijms25031565.
32. Nhau PT, Gamede M, Sibiyi N. COVID-19-induced diabetes mellitus: Comprehensive cellular and molecular mechanistic insights. *Pathophysiology* 2024;31:197-209. doi: 10.3390/pathophysiology31020016.
33. Blacklaws E, Shah K, Stabler SN. Glycemic management in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: Evaluation of glycemic control and drug therapy. *Can J Hosp Pharm* 2024;77:e3553. doi: 10.4212/cjhp.3553.
34. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease. *Annu Rev Med* 2018;69:349-364. doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
35. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ* 2013;37:284-291. doi: 10.1152/advan.00058.2013.
36. Rojas A, Lindner C, Schneider I, Gonzalez I, Uribarri J. The RAGE axis: A relevant inflammatory hub in human diseases. *Biomolecules* 2024;14:412. doi: 10.3390/biom14040412.
37. Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting inflammation driven by HMGB1. *Front Immunol* 2020;11:484. doi: 10.3389/fimmu.2020.00484.
38. Viurcos-Sanabria R, Escobedo G. Immunometabolic bases of type 2 diabetes in the severity of COVID-19. *World J Diabetes* 2021;12:1026-1041. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1026.
39. Kim EJ, Park SY, Baek SE, Jang MA, Lee WS, Bae SS, Kim K, Kim CD. HMGB1 increases IL-1 $\beta$  production in vascular smooth muscle cells via NLRP3 inflammasome. *Front Physiol* 2018;9:313. doi: 10.3389/fphys.2018.00313.
40. Su X, Looney MR, Gupta N, Matthay MA. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an indicator of direct lung injury in models of experimental lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1-L5. doi: 10.1152/ajplung.90546.2008.
41. Wu H, Li R, Pei LG, Wei ZH, Kang LN, Wang L, Xie J, Xu B. Emerging role of high mobility group box-1 in thrombosis-related diseases. *Cell Physiol Biochem* 2018;47:1319-1337. doi: 10.1159/000490818.
42. Vogel S, Bodenstein R, Chen Q, Feil S, Feil R, Rheinlaender J, Schäffer TE, Bohn E, Frick JS, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest*. 2015;125:4638-4654. doi: 10.1172/JCI81660.
43. Zha C, Meng X, Li L, Mi S, Qian D, Li Z, Wu P, Hu S, Zhao S, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis. *Cancer Biol Med* 2020;17:154-168. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0353.
44. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Shi H, Woodard W, Lezak SP, Lugogo NL, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:446-453. doi: 10.1007/s11239-020-02324-z.
45. Wang Y, Du C, Zhang Y, Zhu L. Composition and function of neutrophil extracellular traps. *Biomolecules* 2024;14:416. doi: 10.3390/biom14040416.

46. Taguchi K, Fukami K. RAGE signaling regulates the progression of diabetic complications. *Front Pharmacol* 2023;14:1128872. doi: 10.3389/fphar.2023.1128872.
47. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;75:7-11. doi: 10.3233/CH-209007.
48. González-Jiménez P, Piqueras M, Latorre A, Tortosa-Carreres J, Mengot N, Alonso R, Reyes S, Amara-Elori I, Martínez-Dolz L, et al. Endothelial biomarkers are superior to classic inflammatory biomarkers in community-acquired pneumonia. *Biomedicines* 2024;12:2413. doi: 10.3390/biomedicines12102413.
49. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
50. Heinzmann D, Noethel M, Ungern-Sternberg SV, Mitroulis I, Gawaz M, Chavakis T, May AE, Seizer P. CD147 is a novel interaction partner of integrin  $\alpha\text{v}\beta 2$  mediating leukocyte and platelet adhesion. *Biomolecules* 2020;10:541. doi: 10.3390/biom10040541.
51. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Paolisso G, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care* 2020;43:1408-1415. doi: 10.2337/dc20-0723.
52. Chiappalupi S, Salvadori L, Donato R, Riuzzi F, Sorci G. Hyperactivated RAGE in comorbidities as a risk factor for severe COVID-19-The role of RAGE-RAS crosstalk. *Biomolecules*. 2021;11:876. doi: 10.3390/biom11060876.
53. Ingels C, Derese I, Wouters PJ, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Soluble RAGE and the RAGE ligands HMGB1 and S100A12 in critical illness: impact of glycemic control with insulin and relation with clinical outcome. *Shock* 2015;43:109-116. doi: 10.1097/SHK.0000000000000278.
54. Mi L, Zhang Y, Xu Y, Zheng X, Zhang X, Wang Z, Xue M, Jin X. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 2019;116:109005. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109005.
55. Shute JK. Heparin, low molecular weight heparin, and non-anticoagulant derivatives for the treatment of inflammatory lung disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16:584. doi: 10.3390/ph16040584.
56. Wang M, Gauthier A, Daley L, Dial K, Wu J, Woo J, Lin M, Ashby C, Mantell LL. The role of HMGB1, a nuclear damage-associated molecular pattern molecule, in the pathogenesis of lung diseases. *Antioxid Redox Signal* 2019;31:954-993. doi: 10.1089/ars.2019.7818.
57. Suzuki K, Okada H, Takemura G, Takada C, Tomita H, Yano H, Muraki I, Zaikokuji R, Kuroda A, et al. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx. *Br J Pharmacol* 2020;177:4021-4033. doi: 10.1111/bph.15153.
58. Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, Porreca E, Vincent JL, Iba T, Hagiwara A, Di Nisio M. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1618-1625. doi: 10.1111/jth.14812.
59. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.

## DIABETES MELLITUS INSULINOPÉNICA VINCULADA A SARS-COV-2: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REPORTES DE CASOS.

*Jesús A. Martínez-Torres<sup>1,2</sup>, Manuel A. Gil-Bustillos<sup>1,2</sup>, Nathaly D. Parra-Suniaga<sup>1,2</sup>, Alexandra M. Peña-Nava<sup>1,2</sup>, Naydelin M. Zambrano-Pirela<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 133-141. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.3.03>

### RESUMEN

**Objetivo:** Caracterizar sistemáticamente los casos clínicos reportados de diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición vinculados a la infección por SARS-CoV-2.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática según las directrices PRISMA, optando por la base MEDLINE a través de Pubmed y considerando un periodo entre 12/2019 y 06/2023.

**Resultados:** Un total de 31 casos clínicos fueron caracterizados. La severidad de la COVID-19 varió desde casos asintomáticos hasta críticos, mientras que la proporción de cetoacidosis diabética como debut de diabetes fue superior a la habitual (83,9%). La mediana de la glucemia fue de 537 mg/dl y la hemoglobina A1c media de 11,5%. Los autoanticuerpos fueron negativos en el 52,4% de los evaluados. Solo 38,7% fue seguido luego del alta hospitalaria.

**Conclusión:** La elevada proporción de HbA1c alterada parece inclinar la balanza hacia el papel del virus como precipitador de un proceso subyacente más que como agente etiológico primordial. Sin embargo, no es posible generalizar ni establecer relaciones causales a partir de casos aislados, para lo cual se requieren estudios prospectivos con muestras representativas.

**Palabras claves:** COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo 1; Informes de Casos; Cetoacidosis Diabética.

## INSULINOPENIC DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: A SYSTEMATIC REVIEW OF CASE REPORTS.

### ABSTRACT

**Objective:** To systematically characterize reported clinical cases of newly-onset type 1 diabetes mellitus associated with SARS-CoV-2 infection.

**Methods:** A systematic review was performed according to PRISMA, opting for the MEDLINE database through Pubmed, considering a period between December 2019 and June 2023.

**Results:** A total of 31 clinical cases were characterized. COVID-19 severity ranged from asymptomatic to critical cases, and the proportion of diabetic ketoacidosis as the initial presentation of diabetes was higher than usual (83.9%). Median blood glucose was 537 mg/dl and mean hemoglobin A1c was 11.5%. Autoantibodies were negative in 52.4% of those evaluated. Only 38.7% were followed up after hospital discharge.

---

Artículo recibido en: febrero 2025. Aceptado para publicación en: julio 2025.

Dirigir correspondencia a: Jesús A. Martínez-Torres. Email: [jesusmartinez201298@gmail.com](mailto:jesusmartinez201298@gmail.com). ORCID: 0000-0003-1865-8460.

**Conclusion:** The high proportion of altered HbA1c suggests that the virus may act as a trigger of an underlying process rather than as a primary etiological agent. However, generalizations and causal relationships cannot be established based on isolated cases. Prospective studies with representative samples are required to address these questions.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 1; Case Reports; Diabetic Ketoacidosis.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la pandemia por la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) se evidenció una mayor mortalidad entre los pacientes con afecciones crónicas prevalentes como la diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>. A su vez, la infección por el SARS-CoV-2 parece desencadenar estados hiperglucémicos y DM en pacientes previamente sanos, con más complicaciones que las presentadas por aquellos con diagnóstico conocido<sup>2,3</sup>. De tal manera, se postula que SARS-CoV-2 presenta un rol diabetogénico que va más allá de la hiperglucemia asociada a enfermedades graves<sup>4</sup>.

Existen varios mecanismos etiopatogénicos propuestos para explicar el posible efecto insulínopénico del SARS-CoV-2: lesión directa a la célula  $\beta$  pancreática (similar al generado por otros coronavirus)<sup>5</sup> y lesión indirecta por medio de necroptosis, transdiferenciación y/o trombofibrosis<sup>6</sup>. El estado resultante se asemeja al generado mediante autoinmunidad en la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)<sup>3</sup>. Al respecto, se reporta mayor incidencia de DMT1 y cetoacidosis diabética (CAD) durante la pandemia en pacientes pediátricos a nivel global<sup>7</sup> y un mayor riesgo de DMT1 posterior a la infección<sup>8</sup>. En cambio, entre los pacientes con DMT1 la proporción de COVID-19 grave es similar a la general, llegando a señalarse algunos factores protectores inmunológicos propios de la DMT1 frente a la COVID-19 grave<sup>9</sup>.

Este panorama ha generado interés en identificar y estudiar los casos de DM de nueva aparición relacionada a COVID-19. Iniciativas como el COVIDIAB<sup>4</sup> registran estos casos para lograr discernir el carácter de esta relación bidireccional y los roles en la misma del virus, la susceptibili-

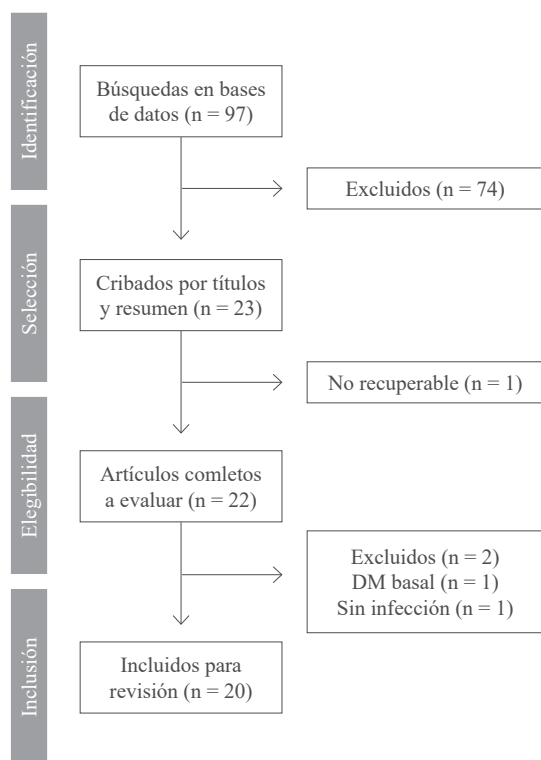
dad individual y el contexto pandémico. En este sentido, esta revisión se propuso caracterizar sistemáticamente los casos clínicos reportados de DMT1 de nueva aparición o diabetes insulínopénica vinculados a la infección por SARS-CoV-2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática según las directrices PRISMA<sup>10</sup> usando la base MEDLINE a través de Pubmed y considerando un periodo entre 12/2019 y 06/2023. Para la búsqueda se usaron los siguientes descriptores: *"SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[Mesh] OR SARS-CoV-2 Infection OR 2019 nCoV AND "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR Insulinopenic Diabetes OR Insulin Dependent Diabetes AND "Case reports" OR "Case Series"*.

De los resultados de la búsqueda se seleccionaron aquellos potencialmente válidos de acuerdo al título y resumen, estos fueron evaluados a texto completo para elegir los que cumplen los criterios de inclusión establecidos: 1) reportes de casos, series de casos o comunicaciones breves con reportes de casos, 2) que presenten casos de DMT1, diabetes insulínopénica o insulino-dependiente, 3) DM de nueva aparición o pacientes sin antecedente conocido de DM, 4) evidencia de un vínculo entre la DM y la infección SARS-CoV-2 según los autores, y 5) publicaciones en inglés o español (Figura 1).

Todos los resultados fueron evaluados por dos revisores independientes, resolviendo las discrepancias por consenso con un tercero. Finalmente, los artículos incluidos se sometieron a los procesos de extracción de datos, análisis y síntesis.



**Fig. 1.** Diagrama de flujo para la selección de artículos.

## RESULTADOS

### Descripción de estudios, datos demográficos e historial médico.

Se identificaron 97 artículos, de los cuales se seleccionaron y recuperaron 22 para su análisis completo, eligiendo 20 publicaciones que presentan 31 casos clínicos de DMT1 vinculada a la infección por SARS-CoV-2 (Tabla I). La mayor parte de los casos provienen de Asia (n=12) y Europa (n=10), seguido de América (n=6), África (n=2) y Oceanía (n=1).

### Datos demográficos, antecedentes y hábito corporal.

Se encontró mayor proporción de pacientes masculinos con 21 casos (67,7%), edades desde los 8 meses<sup>30</sup> a los 60 años<sup>27</sup> con mediana de 23 años y rango intercuartílico (RIQ) de 25 años. Se presentan antecedentes médicos en 8 casos (28,1%) y antecedentes familiares de DM en 10 (32,3%). Se consigna el índice de masa corporal

(IMC) en 22 casos (71%), siendo 14 adultos y 8 pediátricos. En cuanto a los adultos, aparte de una paciente que redujo 57 kg el año previo por cirugía bariátrica<sup>28</sup> y una embarazada con IMC adecuado al trimestre<sup>11</sup>, se reporta un IMC medio de 25,2 kg/m<sup>2</sup> y desviación estándar (DE) de  $\pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>; a su vez, se clasificaron como peso adecuado 5 casos (16,1%), sobrepeso 4 (12,9%), obesidad 2 (6,5%) y bajo peso un paciente<sup>12</sup>. Por su parte, entre los casos pediátricos se refiere un IMC adecuado según cada región en 6 casos, “peso adecuado a la edad” sin precisar en un lactante<sup>30</sup> y “obesidad” sin precisar en el restante<sup>15</sup>.

### Síntomas relacionados al SARS-CoV-2 y diagnóstico de la infección.

Se encontraron síntomas de COVID-19 en 20 casos (64,5%), clasificándose según la gravedad clínica<sup>31</sup> como COVID-19 leve 10 pacientes (32,3%), moderada 6 (19,4%), severa 3 (9,7%) y un caso crítico<sup>27</sup>. En contraste, en 11 casos (35,5%) la infección se detectó durante el tamizaje para SARS-CoV-2, considerándose como una infección asintomática o sin diferenciación clara del debut de la DM. Asimismo, la infección se confirmó por medio de PCR-RT en 26 reportes (83,9%), por prueba antigénica en 2 (6,5%)<sup>11,25</sup> y en base a serología en otros 2 (6,5%)<sup>28,29</sup>.

### Síntomas relacionados a la diabetes mellitus y relación temporal con la infección.

La cetoacidosis diabética (CAD) fue la presentación predominante con 26 casos (83,9%), mientras que síntomas clásicos de DM precedieron al diagnóstico por semanas en 14 casos (45,2%), siendo la única manifestación en 4 (12,9%). En este sentido, los síntomas atribuibles a la COVID-19 antecedieron al debut de la DM en solo 7 casos (22,6%), en un intervalo de entre 1 y 15 semanas con media de 5,9 (DE  $\pm 4,7$ ). Dentro de este grupo, se destaca un caso en el cual se diagnosticó prediabetes dos meses luego de la infección y seis meses antes de la DMT1 propiamente dicha<sup>14</sup>. En contraste, síntomas incipientes de DM precedieron por semanas a la infección en 4 casos (12,9%)<sup>12,16,17</sup>.

**Tabla I.** Casos clínicos de diabetes mellitus tipo 1 vinculada a la infección por SARS-CoV-2.

| País           | Sexo/años | IMC   | Historial          | Covid-19 | DM         | Lapso (sem) | Herencia de riesgo     | Glucemia   HbA1c | Pep C | Anticuerpos         | Seguim (meses) | Ref |
|----------------|-----------|-------|--------------------|----------|------------|-------------|------------------------|------------------|-------|---------------------|----------------|-----|
| China          | F/34      | 26,5  | Gestante (34 sem)  | Leve     | CAD        | 5           | No                     | 522   5,9%       | 0,02  | No                  | NR             | 11  |
| Grecia         | F/23      | 16    | Aborto (3 años)    | Leve     | CAD + ScDM | Prev        | Familiar (DM)          | 580   14,0%      | 0,14  | NR                  | NR             | 12  |
| Perú           | M/59      | 23    | No                 | Severa   | CAD        | 1           | No                     | 679   Adec       | NR    | NR                  | 5   ID         | 13  |
| Perú           | M/49      | 24    | No                 | Severa   | CAD        | Sim         | No                     | 625   4,5%       | NR    | NR                  | 6   ID         | 13  |
| Perú           | M/33      | NR    | No                 | Severa   | CAD        | Sim         | No                     | 690   Adec       | NR    | NR                  | 6   ID         | 13  |
| Alemania       | M/53      | 27,8  | No                 | Leve     | ScDM       | 15          | Familiar (DM2)         | 370   11,1%      | ≤0,01 | No                  | 9  Remisión    | 14  |
| Alemania       | F/29      | 19,9  | No                 | Leve     | Fatiga     | 8           | Gen.                   | 116   6,0%       | 1,07  | No                  | 10   Remisión  | 14  |
| Estados Unidos | F/10      | 35,1  | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | Familiar (DM1&2)       | 448   8,4%       | NR    | No                  | NR             | 15  |
| Estados Unidos | F/17      | Adec  | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | No                     | 2136   14,8%     | NR    | NR                  | NR             | 15  |
| Italia         | M/12      | NR    | No                 | Leve     | ScDM       | Prev        | Gen.                   | >400   13,0%     | 2,47  | Si (GAD, ZnT8)      | 4   ID         | 16  |
| Portugal       | M/13      | NR    | No                 | Leve     | CAD + ScDM | Prev        | Familiar (DM)          | 517   15,3%      | 0,40  | Si (GAD)            | 0,5   ID       | 17  |
| Portugal       | M/8       | NR    | No                 | Leve     | CAD + ScDM | Prev        | No                     | 552   12,4%      | <0,01 | Si (GAD)            | NR             | 17  |
| Estados Unidos | M/7       | NR    | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | No                     | 470   14,8%      | NR    | Si (ZnT8, IA2)      | NR             | 18  |
| Australia      | M/45      | 30,3  | HTA, ERC, Gota     | Moderada | CAD        | 6           | No                     | 1393   16,2%     | 0,60  | No                  | NR             | 19  |
| Arabia Saudita | F/7       | NR    | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | Familiar (DM)          | 556   10,3%      | 0,29  | No                  | NR             | 20  |
| Baréin         | M/23      | 18,3  | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | No                     | 739   14,8%      | NR    | NR                  | NR             | 21  |
| Baréin         | F/27      | 21,7  | DM gestacional     | Moderada | CAD        | Sim         | Familiar (DM2)         | 432   7,4%       | NR    | NR                  | NR             | 21  |
| Baréin         | M/27      | 39    | Déficit de G6P     | Asint    | CAD + ScDM | —           | No                     | 414   NR         | NR    | NR                  | NR             | 21  |
| Baréin         | M/14      | 20,1  | No                 | Asint    | CAD        | —           | No                     | 677   12,2%      | NR    | Si (IA, IA2)        | NR             | 21  |
| Marruecos      | F/4       | Adec  | No                 | Leve     | CAD        | 2           | No                     | 390   11,8%      | NR    | Si (GAD, IA2)       | 1   ID         | 22  |
| Marruecos      | M/7       | Adec  | No                 | Asint    | CAD        | —           | No                     | 423   10,3%      | NR    | No                  | 1   ID         | 22  |
| Irán           | M/1       | Adec  | No                 | Moderada | CAD        | Sim         | Familiar (DM)          | 420   NR         | NR    | NR                  | NR             | 23  |
| Alemania       | M/8       | NR    | Enf. celiaca TDAH  | Asint    | ScDM       | —           | Gen.& Familiar (DM1)   | 369   11,6%      | 0,80  | Si (GAD, IA, IA2)   | NR             | 24  |
| Francia        | M/31      | NR    | No                 | Moderada | CAD        | Sim         | NR                     | 427   NR         | NR    | Si (GAD, ZnT8)      | NR             | 25  |
| India          | F/15      | 19    | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | No                     | 414   13,5%      | NR    | No                  | NR             | 26  |
| India          | M/30      | 28,6  | No                 | Crítica  | CAD        | Sim         | No                     | 555   9,6%       | NR    | No                  | 3,2   TO       | 27  |
| India          | M/60      | 26,2  | No                 | Moderada | CAD        | Sim         | No                     | 586   12,6%      | NR    | NR                  | 3,2   TO       | 27  |
| India          | M/34      | 27,3  | No                 | Leve     | CAD        | Sim         | No                     | 940   12,0%      | NR    | No                  | 3,2   TO       | 27  |
| Francia        | F/29      | 21,5* | Cirugía bariátrica | Leve     | ScDM       | 4           | Familiar (DM1&2)       | 370   11,8%      | <0,01 | Si (GAD, ZnT8, IA2) | NR             | 28  |
| Alemania       | M/19      | NR    | No                 | Asint    | CAD + ScDM | —           | Gen.& Familiar (DM1&2) | 552   16,8%      | 0,60  | No                  | NR             | 29  |
| Qatar          | M/8 meses | Adec  | No                 | Moderada | CAD        | Sim         | NR                     | 571   8,5%       | 0,43  | Si (GAD)            | NR             | 30  |

**Adec:** referido como “adecuado” sin precisar, **CAD:** cetoacidosis diabética, **COVID-19:** presentación de COVID-19, **DM:** presentación de la diabetes mellitus, **ERC:** enfermedad renal crónica, **G6P:** glucosa 6 fosfatasa, **GAD:** anticuerpos contra glutamato descarboxilasa, **HbA1c:** hemoglobina A1c, **HTA:** hipertensión arterial, **IA:** anticuerpos contra insulina, **IA2:** anticuerpos contra antígeno 2 de los islotes, **ID:** insulino-dependiente o control glucémico con insulino-terapia, **IMC:** índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), **NR:** no reportado, **Pep C:** péptido C sérico, **Prev:** síntomas de diabetes mellitus previos a la COVID-19, **Ref:** referencia, **ScDM:** síntomas clásicos de diabetes mellitus, **Seguim:** seguimiento, **Sem:** semanas, **Sim:** presentación simultánea o indistinguible, **TDAH:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad, **TO:** en control glucémico con antidiabéticos orales, **ZnT8:** anticuerpos contra transportador de zinc 8.

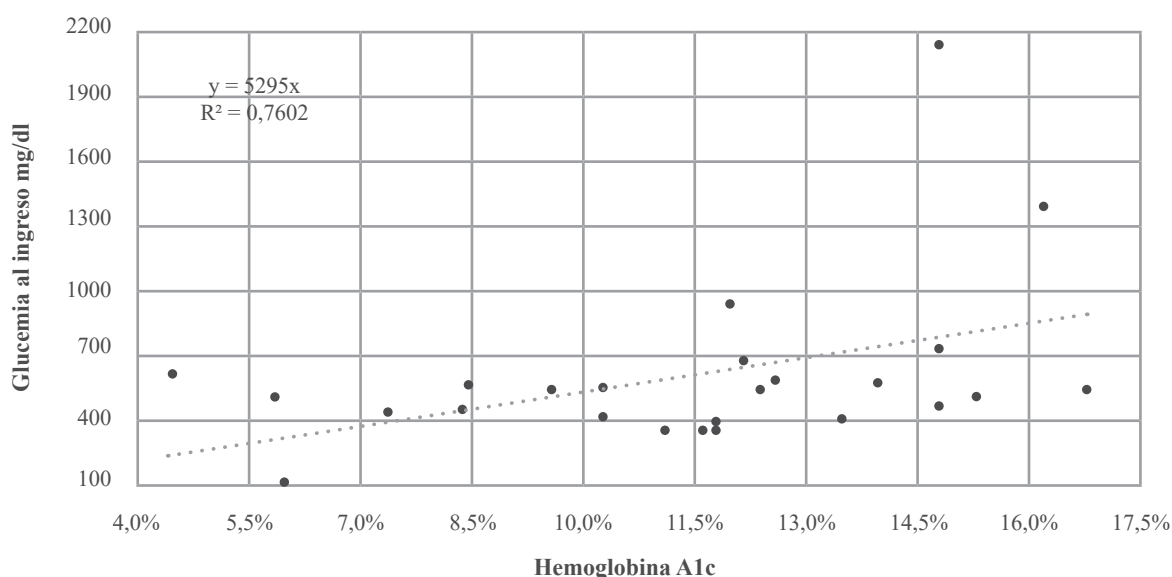
\*Reducción del IMC de 45,2 a 21,5 kg/m<sup>2</sup> en el último año por cirugía bariátrica.

### Resultados de laboratorio.

La glucemia fue precisada en 30 casos (96,8%), oscilando entre 116-2136 mg/dl, con una mediana de 537 mg/dl (RIQ: 219,5), mientras el caso restante refiere niveles >400 mg/dl sin precisar<sup>16</sup>. Solo 6 casos (19,4%) presentaron valores <400 mg/dl y uno <120 mg/dl (diagnosticado en base a la prueba de tolerancia oral)<sup>14</sup>. En cuanto a la hemoglobina A1c (HbA1c), es referida por 28 reportes (90,3%), con un intervalo de 4,5-16,8% y una media de 11,5% (DE  $\pm 3,3$ ), clasificándose según este parámetro como DM propiamente 23 pacientes (74,2%), prediabetes 2 (6,5%)<sup>11,14</sup> y uno como nivel normal. Por su lado, solo se refiere que la hemoglobina A1c estaba en “rango adecuado” en 2 casos (6,5%)<sup>13</sup> a la par que no se reporta nada al respecto sobre 3 pacientes (9,7%)<sup>21,23,28</sup>. Se encontró una

correlación positiva débil entre la glucemia y la HbA1c de los casos reportados ( $Rho=0,350$ ), aunque no fue estadísticamente significativa (Figura 2;  $p=0,086$ ;  $n=25$ ).

Se evaluó el péptido C sanguíneo en 13 reportes (41,9%), variando desde indetectable hasta 2,5 ng/ml con una mediana de 0,4 ng/ml (RIQ: 0,66). A pesar de la variabilidad en los valores de referencia, se encuentran niveles bajos en 9 de estos casos (29%), entre los cuales se consideraron extremadamente bajos 4 (12,9%). Por otro lado, se observaron valores adecuados en otros 4 pacientes (12,9%), aunque en dos de ellos se encontraban en el límite inferior reportado. Finalmente, se realizaron estudios genéticos en 5 casos (16,1%), encontrando genotipos de riesgo para DMT1 en 4 de ellos<sup>14,16,24,29</sup>.



**Fig. 2.** Hemoglobina A1c y glucemia de los casos clínicos de diabetes mellitus tipo 1 vinculados a la infección por SARS-CoV-2.

### Seguimiento.

Ninguno de los pacientes falleció debido al cuadro reportado, aun cuando sólo se consigna el seguimiento luego del alta en 12 casos (38,7%), con un período que osciló entre 0,5 y 10 meses, y una media de 4,3 meses (DE  $\pm 3$ ). De estos pacientes, continuaron con insulino terapia 7 (22,6%), de los cuales, se redujeron los requerimientos de insulina en 2 casos (6,5%)<sup>22</sup>. Se alcanzó la remisión

completa sin farmacoterapia en otros 2 pacientes (6,5%)<sup>14</sup> mientras que se emplearon antidiabéticos orales para el control glucémico en 3 casos (9,7%)<sup>27</sup>.

### DISCUSIÓN

Se analizaron 31 casos de DMT1 o DM insulínopénica de nueva aparición asociada a

la infección por SARS-CoV-2 que presentan características demográficas, clínicas y analíticas heterogéneas. Al contrastar estos casos con la epidemiología global se encuentra un mayor predominio masculino (2,1:1 frente a 1,5:1)<sup>32</sup>, una mediana de edad menor (23 años frente a 29 años)<sup>33</sup> y una mayoría de pacientes asiáticos y europeos, a pesar de la mayor incidencia general en Norteamérica<sup>33</sup>. En cuanto a la presentación clínica, la COVID-19 varió desde cuadros asintomáticos hasta críticos, mientras que la proporción de CAD como debut de DMT1 (83,9%) fue muy superior a la habitual (30-40%)<sup>34,35</sup>, planteando interrogantes sobre la contribución de la infección a los estados cetogénicos, ya sea por medio del daño pancreático directo e indirecto<sup>6</sup>, o bien debido al contexto de limitada asistencia sanitaria durante la pandemia<sup>36</sup>.

La evidencia observacional sugiere un efecto diabetogénico tanto del contexto pandémico como del SARS-CoV-2 propiamente. Un metanálisis de 26 estudios encontró un aumento de la incidencia global interanual durante la pandemia de los casos pediátricos de DMT1, CAD y CAD severa en un 9,5%, 25% y 19,5% respectivamente, así como un aumento en glucemia y HbA1c del 6,4% entre los nuevos casos<sup>7</sup>. Por otro lado, otro metanálisis que agrupó a más de 11.000.000 pacientes pediátricos encontró que el riesgo de DMT1 fue 42% mayor en el periodo postagudo de la infección por SARS-CoV-2 al comparar con los no infectados, especialmente en menores de 11 años<sup>8</sup>. Sin embargo, aun asumiendo la existencia del vínculo, es necesario aclarar si actúa como un agente catalizador en pacientes con trastornos subclínicos previos o si, en cambio, se trata de un agente etiológico prioritario capaz de generar un daño significativo a individuos sanos.

Nuestros resultados parecen respaldar la hipótesis de que el SARS-CoV-2 actúa como precipitador de la DMT1 subclínica. La elevada HbA1c basal en la mayoría de los casos (80,6%) sugiere alteraciones glucémicas prolongadas y silentes<sup>15,21</sup>, mientras que los tres casos con valores adecuados de HbA1c carecen de detalles

clínicos y analíticos relevantes<sup>13</sup>. Igualmente, se encontraron antecedentes familiares de DM en un tercio de los pacientes y genotipos del antígeno leucocitario humano considerados de riesgo para DMT1 en cuatro de los cinco evaluados<sup>14,16,24,29</sup>. La baja proporción de casos con COVID-19 severa o crítica también sugiere una falta de correlación entre la gravedad de la infección y el compromiso pancreático, aun cuando influyen diversos factores inmunes, clínicos o terapéuticos.

Por otro lado, otros resultados evitan desestimar por completo un posible rol etiológico preeminente. Se argumenta que la HbA1c no descarta por completo la temporalidad de la asociación<sup>24,29</sup> ya que puede variar para una misma glucemia según la supervivencia de los hematíes<sup>37</sup> o ser independiente de la duración de la DM<sup>38</sup>. Además, la mayoría de los casos carecían de comorbilidades relacionadas con DMT1 (salvo un caso con enfermedad celiaca<sup>24</sup>) y en la mitad (51,6%) faltaron síntomas prodrómicos clásicos de DM. Aunado a esto, la mediana de la glucemia (537 mg/dl) fue mayor que las reportadas a nivel global para 2019 (398 mg/dl) y 2020 (424 mg/dl)<sup>7</sup>, mientras que la proporción de DMT1 con anticuerpos negativos (52,4% de los evaluados) excede la reportada para diversas regiones (7-30%)<sup>39,40</sup>. En este sentido, cabe destacar un caso de CAD abrupta tras una infección paucisintomática en una embarazada con HbA1c limítrofe (5,9%) y prueba de tolerancia oral normal dos meses antes<sup>11</sup>.

Entre nuestras principales limitaciones se encuentran: incapacidad de establecer relaciones causales o generalizar los resultados obtenidos de casos aislados, escasa exhaustividad al basarse en una única base de datos y falta de exclusión de reportes en base a su coherencia o sesgo. En efecto, los reportes presentan escasa estandarización de los datos clínicos y analíticos usados para clasificar la DM y/o la CAD, particularmente en lo referente al seguimiento, evidenciado por los casos controlados con anti-diabéticos orales<sup>27</sup>, lo cual es un hallazgo más propio de otros tipos de diabetes como la DMT2.

A su vez, no se consideraron los posibles falsos positivos de SARS-CoV-2, que deben tenerse en cuenta especialmente en los casos asintomáticos.

Nuestros resultados instan a considerar el rol del déficit de insulina entre las alteraciones observadas durante la COVID-19, además de servir de referencia descriptiva a los clínicos con sospecha de estar frente a tal asociación. Finalmente, se destaca el requerimiento de estudios prospectivos con mayor número de pacientes y mejor seguimiento para dilucidar si el SARS-CoV-2 puede desencadenar o agravar tales alteraciones metabólicas tanto en individuos predispuestos como saludables.

## CONCLUSIÓN

La influencia de la infección por SARS-CoV-2 en el origen de la DMT1 sigue siendo incierta. Mediante el análisis y caracterización de 31 casos clínicos reportados, se ha contribuido a esclarecer el perfil demográfico, clínico y analítico heterogéneo de los pacientes involucrados y a discutir el posible rol de la infección en estos casos. Hallazgos como la elevada proporción de CAD al debut apoyan la existencia de un vínculo entre la DMT1 y la infección, aun cuando permanece incierto si el virus actúa como un agente etiológico preeminente o como un factor precipitante de un trastorno preexistente no diagnosticado.

Aunque los resultados deben interpretarse con cautela, la elevada proporción de HbA1c alterada parece inclinar la balanza hacia el papel como precipitador de un proceso subyacente. Sin embargo, no es posible generalizar ni establecer relaciones causales a partir de casos aislados, para lo cual se requieren estudios prospectivos con muestras representativas. Finalmente, se destaca la importancia de identificar las alteraciones metabólicas de la glucosa en el curso de la COVID-19, así como los posibles casos de DMT1 vinculada a la infección. La adecuada evaluación y seguimiento de estos pacientes contribuirá a esclarecer las implicaciones de este agente en la salud endocrinológica.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, Seidu S, Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1915-1924. doi:10.1111/dom.14124.
2. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1897-1906. doi:10.1111/dom.14099.
3. Ghosh A, Anjana RM, Shanthi Rani CS, Jeba Rani S, Gupta R, Jha A, Gupta V, Kuchay MS, Luthra A, Durrani S, et al. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India Study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021;15:101966. doi:10.1016/j.dsx.2020.12.033.
4. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm G, Cooper ME, Chai Z, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:789-790. doi:10.1056/nejmc2018688.
5. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-199. doi:10.1007/s00592-009-0109-4.
6. Mine K, Nagafuchi S, Mori H, Takahashi H, Anzai K. Sars-cov-2 infection and pancreatic  $\beta$  cell failure. *Biology* 2022;11:22. doi:10.3390/biology11010022.
7. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, Smith L. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:5112-5127. doi:10.1002/jmv.27996.
8. Rahmati M, Yon DK, Lee SW, Udeh R, McEvoy M, Kim MS, Gyasi RM, Oh H, López Sánchez GF, Jacob L, et al. New-onset type 1 diabetes in children and adolescents as postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Med Virol* 2023;95:e28833. doi:10.1002/jmv.28833.
9. Tatti P, Tonolo G, Zanfardino A, Iafusco D. Is it fair to hope that patients with Type 1 Diabetes (autoimmune) may be spared by the infection of Covid-19? *Med Hypotheses* 2020;142:109795. doi:10.1016/j.mehy.2020.109795.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
11. Zhou L, Qu H, Zhang Q, Hu J, Shou L. Case report: Fulminant type 1 diabetes following paucisymptomatic SARS-CoV-2 infection during late pregnancy. *Front Endocrinol*

- 2023;14:1168927. doi:10.3389/fendo.2023.1168927.
12. Halioti A, Kitinou M, Chalioti VM, Chaliotis G. SARS-CoV-2 Unmasks Type 1 Diabetes Mellitus With an Episode of Diabetic Ketoacidosis. *J Med Cases* 2022;13:432-437. doi:10.14740/jmc3963.
13. Ramos-Yataco A, Salcedo Davila EA, Meza K, Harbuz-Miller I. New-Onset and Persistent Insulin-Dependent Diabetes in Patients With COVID-19: A Peruvian Experience. *Cureus* 2022;14:e27272. doi:10.7759/cureus.27272.
14. Then C, Freiboth I, Seissler J. Autoantibody-Negative Insulinopenic Diabetes Manifested After SARS-CoV-2 Infection: Two Cases With 9 Months of Follow-Up. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc* 2022;40:120-124. doi:10.2337/cd21-0031.
15. Ambati S, Mihic M, Rosario DC, Sanchez J, Bakar A. New-Onset Type 1 Diabetes in Children With SARS-CoV-2 Infection. *Cureus* 2022;14:e22790. doi:10.7759/cureus.22790.
16. Schiaffini R, Campana A, Deodati A, Peschiaroli E, Lanzillotta MF, Fierabracci A. SARS-CoV-2 infection as possible downstream disease precipitator in autoantibody-positive insulin-dependent diabetes mellitus: a case report. *Ital J Pediatr* 2022;48:33. doi:10.1186/s13052-022-01226-5.
17. Lança A, Rodrigues C, Diamantino C, Fitas AL. COVID-19 in two children with new-onset diabetes: case reports. *BMJ Case Rep* 2022;15:e247309. doi:10.1136/bcr-2021-247309.
18. Nielsen-Saines K, Li E, Olivera AM, Martin-Blais R, Bulut Y. Case Report: Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Diabetic Keto-Acidosis in a Child With COVID-19. *Front Pediatr* 2021;9:628810. doi:10.3389/fped.2021.628810.
19. Venkatesh N, Astbury N, Thomas MC, Rosado CJ, Pappas E, Krishnamurthy B, MacIsaac RJ, Kay TWH, Thomas HE, O'Neal DN. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 as a potential cause of type 1 diabetes facilitated by spike protein receptor binding domain attachment to human islet cells: An illustrative case study and experimental data. *Diabet Med* 2021;38:e14608. doi:10.1111/dme.14608.
20. Albuali WH, AlGhamdi NA. Diabetic ketoacidosis precipitated by atypical coronavirus disease in a newly diagnosed diabetic girl. *J Taibah Univ Med Sci* 2021;16:628-631. doi:10.1016/j.jtumed.2021.01.011.
21. Sarwani A, Al Saeed M, Taha H, Al Fardan RM. New-Onset Diabetes Mellitus Presenting As Diabetic Ketoacidosis in Patients With COVID-19: A Case Series. *Cureus* 2021;13:e16290. doi:10.7759/cureus.16290.
22. Chekhlabi N, Haoudar A, Echchari N, Ettair S, Dini N. New-Onset Diabetes with Ketoacidosis Precipitated by COVID-19 in Children: A Report of Two Cases. *Case Rep Pediatr* 2021;2021:5545258. doi:10.1155/2021/5545258.
23. Akbarizadeh M, Naderifar M, Ghanizadegan P, Akbarizadeh M. Ketoacidosis as a primary manifestation of COVID-19. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2021;27:146-148. doi:10.5114/pedm.2021.105299.
24. Kästner R, Harsch IA. COVID-19 infection as a trigger for new-onset type 1 diabetes in a susceptible individual - or just coincidence? *GMS Hyg Infect Control* 2021;16:Doc17. doi:10.3205/dgkh000388.
25. Potier L, Julla JB, Roussel R, Boudou P, Gauthier DC, Ketfi C, Gautier JF. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2021;47:101162. doi:10.1016/j.diabet.2020.05.004.
26. Daniel S, Gadhiya B, Parikh A, Joshi P. COVID-19 in a Child With Diabetic Ketoacidosis: An Instigator, a Deviator or a Spectator. *Indian Pediatr* 2020;57:969-970. doi:10.1007/s13312-020-2008-2.
27. Kuchay MS, Reddy PK, Gagneja S, Mathew A, Mishra SK. Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:2039-2041. doi:10.1016/j.dsx.2020.10.015.
28. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol* 2020;57:1265-1266. doi:10.1007/s00592-020-01570-0.
29. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler AG, Bonifacio E, Wendorff M, Franke A, Schreiber S, Bornstein SR, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab* 2020;2:1021-1024. doi:10.1038/s42255-020-00281-8.
30. Soliman AT, Al-Amri M, Alleethy K, Alaaraj N, Hamed N, De Sanctis V. Newly-onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. *Acta Bio-Medica Atenei Parm* 2020;91:e032. doi:10.23750/abm.v91i3.10074.
31. WHO. Living Guidance for Clinical Management of COVID-19. Organización Mundial de la Salud; 2021:24. Accessed March 21, 2024. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>.
32. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2015;15:255. doi:10.1186/s12889-015-1591-y.
33. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, De Beaufort C, Donaghue KC, Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
34. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Rewers A, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2021;44:1573-1578. doi:10.2337/dc20-0389.
35. Cherubini V, Grimsman JM, Åkesson K, Birkebæk NH, Cinek O, Dovč K, Gesuita R, Gregory JW, Hanas R, Hofer SE, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 2020;63:1530-1541. doi:10.1007/s00125-020-05152-1.
36. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of

- Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care* 2020;43:2870-2872. doi:10.2337/dc20-1321.
37. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, Palascak MB, Joiner CH. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008;112:4284-4291. doi:10.1182/blood-2008-04-154112.
38. Ekpebegh C, Longo-Mbenza B, Blanco-Blanco E. Glycosylated haemoglobin is markedly elevated in new and known diabetes patients with hyperglycaemic ketoacidosis. *Afr Health Sci* 2014;14:526-533. doi:10.4314/ahs.v14i3.5.
39. Kamrath C, Rosenbauer J, Tittel SR, Warncke K, Hirtz R, Denzer C, Dost A, Neu A, Pacaud D, Holl RW. Frequency of Autoantibody-Negative Type 1 Diabetes in Children, Adolescents, and Young Adults During the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Germany. *Diabetes Care* 2021;44:1540-1546. doi:10.2337/dc20-2791.
40. Vipin VP, Zaidi G, Watson K, G Colman P, Prakash S, Agrawal S, Bhatia V, Dabadghao P, Bhatia E. High prevalence of idiopathic (islet antibody-negative) type 1 diabetes among Indian children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2021;22:47-51. doi:10.1111/pedi.13066.

# FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS CON NEOPLASIAS SÓLIDAS, ANTES Y DURANTE LA QUIMIOTERAPIA.

*Nolis Camacho<sup>1</sup>, María Piñango<sup>1</sup>, Mariela Paoli<sup>2</sup>, Frances Stock<sup>3</sup>, Sofía Alvarado<sup>4</sup>, Rafael Santiago<sup>5</sup>, Rosanna Cicchetti<sup>1</sup>, María Hernández<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>3</sup>Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario de Valera “Dr. Pedro Emilio Carrillo”, Universidad de Los Andes, Valera, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 142-153. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.3.04>

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar los factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) en niños con neoplasias sólidas, atendidos en un hospital de nivel III en Venezuela, antes y durante el tratamiento con quimioterapia.

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo y analítico. Se registraron mediciones antropométricas, presión arterial (TA), horas de actividad física por semana, glucemia y lípidos en ayunas. Se investigaron los siguientes FRCM: obesidad abdominal, triglicéridos y cLDL altos, cHDL bajo, hipertensión arterial (HTA) o pre-HTA e hiperglucemia antes y a los 6 meses de tratamiento.

**Resultados:** Se estudiaron 30 pacientes, sexo masculino 70%, edad promedio 7,88±4,91 años (0,5-15 años). La neoplasia predominante fue el Linfoma No Hodgkin ST II-III en el 20% de la población, y el medicamento más usado fue vincristina, en 60% de los niños. En cuanto al diagnóstico nutricional, se encontró sobrepeso y obesidad en 46,7%. La TA sistólica aumentó 6,9 mmHg (p=0,001), la TA diastólica 6,3 mmHg (p=0,001). Se observó disminución de 3,17 horas de ejercicio/semana (p=0,0001). Aumentó la glucemia en 17,86 mg/dL (p=0,001) y los triglicéridos en 17,16 mg/dL (p=0,0001). La presencia de dos o más factores de riesgo al inicio fue de 53,3% y aumentó durante el tratamiento al 93,4% de los pacientes (p=0,003).

**Conclusión:** En este grupo de niños y adolescentes con neoplasias sólidas se encontró una alta frecuencia de FRCM, que ameritan monitorización, así como la necesidad de implantar estrategias preventivas que promuevan adecuados hábitos de estilo de vida, con el objetivo de disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de estos sobrevivientes del cáncer.

**Palabras claves:** Niños; neoplasias sólidas; quimioterapia; factores de riesgo cardiometabólico.

## CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN CHILDREN WITH SOLID NEOPLASMS, BEFORE AND DURING CHEMOTHERAPY.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate cardiometabolic risk factors (CMRF) in children with solid neoplasms, treated at a tertiary hospital in Venezuela, before and during chemotherapy treatment.

**Methods:** Observational, prospective and analytical study. Anthropometric measurements, blood pressure (BP), weekly physical activity hours, and fasting glucose and lipids were recorded. The following CMRF were

---

Artículo recibido en: julio 2025. Aceptado para publicación en: septiembre 2025.

Dirigir correspondencia a: Nolis Camacho. Email: [nolispediatra@hotmail.com](mailto:nolispediatra@hotmail.com). ORCID: 0000-0002-2230-2531.

investigated: abdominal obesity, high triglycerides and LDL-c, low HDL-c, hypertension (HTN) or pre-HTN, and hyperglycemia, both before and at 6 months of treatment.

**Results:** Thirty patients were studied, 70% male, with an average age of  $7.88 \pm 4.91$  years (0.5-15 years). The predominant neoplasm was Non-Hodgkin Lymphoma ST II-III in 20% of the population, and of the medications, vincristine was used in 60% of cases. Regarding nutritional diagnosis, overweight and obesity were found in 46.7%. Systolic BP increased by 6.9 mmHg ( $p=0.001$ ), and diastolic BP by 6.3 mmHg ( $p=0.001$ ). A decrease of 3.17 hours of exercise/week was observed ( $p=0.0001$ ). Glucose increased by 17.86 mg/dL ( $p=0.001$ ) and triglycerides by 17.16 mg/dL ( $p=0.0001$ ). The presence of two or more risk factors increased from 53.3% at baseline to 93.4% of patients during treatment ( $p=0.003$ ).

**Conclusion:** In this group of children and adolescents with solid neoplasms, a high frequency of CMRF was found, which warrants monitoring, as well as the need to implement preventive strategies that promote healthy lifestyle habits, with the aim of reducing morbidity and mortality and improving the quality of life of these cancer survivors.

**Keywords:** Children, solid neoplasms, chemotherapy, cardiometabolic risk factors.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer aproximadamente a 274.000 niños de entre 0 y 19 años. En América Latina y el Caribe se estima que alrededor de 30.000 niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer anualmente. De ellos, casi 10.000 fallecerán a causa de esta enfermedad<sup>1,2</sup>. El aumento de la supervivencia ha aumentado el interés por las consecuencias que dichos tratamientos tienen a largo plazo. El tipo de cáncer, su localización, protocolo de tratamiento, tipo y dosis de quimioterapia, radioterapia, edad, evolución y respuesta a la terapia oncológica, así como la idiosincrasia del paciente, son factores que modulan e intervienen en los factores de riesgo cardiometabólico (FRCM)<sup>2,3</sup>.

La mejoría en el pronóstico y la supervivencia de los niños con cáncer ha llevado al conocimiento de una serie de secuelas a nivel de diferentes órganos y sistemas, entre ellas, los trastornos de la esfera cardiometabólica que llegan a afectar del 20 al 50% de los niños supervivientes. En pediatría, la tasa de supervivencia general a 5 años es superior al 70%, que en función del tipo puede variar entre un 67% para todos los tumores del sistema nervioso central (SNC), un 80% para la

leucemia aguda linfoblástica y más del 90% para los adolescentes diagnosticados con enfermedad de Hodgkin<sup>4-7</sup>.

En el pasado, este riesgo era menos evidente porque la corta esperanza de vida del paciente no permitía desarrollar complicaciones, pero en la actualidad, el diagnóstico precoz de la enfermedad y la eficacia de las distintas alternativas terapéuticas, convierten las complicaciones cardiovasculares, endocrinas y metabólicas en un asunto relevante en el paciente oncológico<sup>4-7</sup>. Estas condiciones pueden observarse no como evento esporádico, sino como presentación habitual que acompaña al tratamiento anti-neoplásico al que están sujetos los pacientes, situación que lleva a considerar que se trata de una condición crónica, de diagnóstico temprano y tratamiento precoz para evitar al máximo futuras complicaciones en los supervivientes de cáncer en etapa pediátrica<sup>8-12</sup>.

El objetivo de este trabajo es investigar la presencia de FRCM en niños con diferentes neoplasias sólidas, antes y durante el tratamiento con quimioterapia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Estudio observacional, prospectivo y analítico, de pacientes de 0 a 15 años que

acudieron a la unidad de Oncología Médica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), durante el período de enero 2013 a julio 2014, portadores de tumores sólidos, con diagnóstico anatomopatológico, sin quimioterapia previa. Fueron excluidos sujetos con antecedentes previos de hiperlipidemias primarias y enfermedades endocrinas, renales, cardíacas, aquellos con alguna comorbilidad o prescripción de fármacos (glucocorticoides, hipolipemiantes, anticonvulsivantes) capaces de afectar las variables a evaluar, aquellos con una expectativa de vida menor de 3 meses. Se cumplieron las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki<sup>13</sup>.

**Procedimiento:** Se explicó a los padres y representantes los objetivos del estudio y firmaron el consentimiento informado. Los participantes fueron citados un día específico de la semana, a las 7 am, en ayunas, al Laboratorio de Hormonas del IAHULA, en compañía de su representante. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos diseñada para la investigación.

#### **Variables antropométricas y presión arterial:**

Las medidas antropométricas fueron realizadas de acuerdo con las técnicas recomendadas por el Programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas<sup>14</sup>, por personal debidamente entrenado. Para disminuir el error intermedidor y lograr mayor precisión y exactitud de los datos, cada medida se tomó por triplicado y se tomó el valor promedio de cada medida. A cada niño se le determinó el peso, la talla y la circunferencia cintura (CC). Con estas medidas se calcularon los indicadores peso para la talla (P/T) para menores de 5 años e Índice de Masa Corporal (IMC), usando la fórmula de  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2$ , para mayores de 5 años. Estas medidas se analizaron con el programa WHO Anthro versión 3.2.2 para menores de 5 años y con el programa WHO Anthro plus para los escolares de 6 a 18 años<sup>15,16</sup>. Se obtuvieron los percentiles (pc) por edad y sexo. La presión arterial (PA) se determinó en posición sentada, con un esfigmógrafo de mercurio, con el brazo situado a nivel del corazón, con manguito de tamaño apropiado; se utilizó el método aus-

cultatorio y se registró como presión arterial sistólica (PAS) la lectura correspondiente al primer ruido de Korotkoff y como presión arterial diastólica (PAD) el punto en que desaparecen los mismos o disminuyen en intensidad.

**Variables bioquímicas:** Se determinaron glucemia, insulina basal y lipidograma en ayunas. La determinación de la glucemia, el colesterol total (CT), el cHDL y los triglicéridos (TG) se realizaron por métodos enzimáticos con reactivos de la casa comercial CIENVAR por medio del autoanalizador HITACHI 911 (Roche Diagnostics, USA). El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald:  $cLDL = CT - (TG/5 + cHDL)$ <sup>17</sup>. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA y se procesaron por duplicado.

Las mediciones antropométricas y la toma de muestras sanguíneas fueron realizadas al ingreso de cada paciente a la unidad y a los 6 meses de tratamiento.

**Categorización de las variables:** Para el estado nutricional, los valores límites para el diagnóstico (PT/IMC) fueron Normopeso:  $\geq pc 10$  y  $\leq pc 90$ , Bajo Peso:  $< pc 10$ , Sobrepeso:  $> pc 90$  y  $\leq pc 97$  y Obesidad:  $> pc 97$ <sup>15,16</sup>. Se consideró obesidad abdominal cuando la CC fue  $> p 90$ ; se realizó en niños mayores de 2 años<sup>18</sup>.

Para determinar dislipidemia, se consideró alterado para las variables TG, CT, cLDL y colesterol no HDL (cNoHDL), un valor mayor al pc 90 por edad y sexo y para cHDL un valor menor al pc 10<sup>19</sup>.

Para la determinación de hiperglucemia, se usó el valor de glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dl<sup>20</sup>.

Para la Presión arterial (PA) se consideró: Hipertensión arterial:  $PA > pc 95$ ; Pre-hipertensión o presión normal-alta:  $PA > pc 90$  y  $\leq pc 95$ ; Presión normal:  $PA \leq pc 90$ <sup>21</sup>.

Se consideró Sedentarismo: Actividad física:  $< 5hs$  por semana<sup>22,23</sup>.

En este estudio, se consideraron los siguientes FRCM: obesidad abdominal, elevación de TG, elevación de cLDL, disminución de cHDL, HTA o pre-HTA e hiperglucemia. Los participantes se clasificaron con 0, 1, 2, 3 o más factores de riesgo antes y durante el tratamiento.

**Análisis Estadístico:** Los datos son presentados en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio  $\pm$  desviación estándar, las variables categóricas en número y porcentaje. Se estableció la diferencia estadística para las variables continuas, entre antes y durante el tratamiento, aplicando el test de T de Student para datos dependientes. Se aplicó el test de McNemar para establecer el efecto del tratamiento entre las variables categóricas (frecuencia del factor de riesgo). Se consideró significativo una  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 19 para Windows.

## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes con tumores malignos, 70% (n=21) del sexo masculino y 30% (n=9) del femenino; edad promedio  $7,88 \pm 4,91$  años (rango 0,5-15 años.). En cuanto al diagnóstico nutricional, se encontraban en sobrepeso y obesidad 46,7% (n=14), normopeso 43,3% (n=13) y bajo peso 10% (n=3). El seguimiento fue de  $10,07 \pm 4,65$  meses.

En relación a la frecuencia de las patologías oncológicas, se evidenció Linfoma No Hodgkin ST II-III en 20% (n=6), Rabdomiosarcoma en 13,3% (n=4), Linfoma No Hodgkin difuso, TU endodérmico de ovario y Astrocitoma Pilocítico en 10% cada uno (n=3), TU de Wilms, Sarcoma Renal e Histiocitosis en 6,7% cada uno (n=2), y Linfoma Amigdalino Polipoide, Linfoma No Hodgkin tipo Burkitt, Neuroblastoma, Osteosarcoma, Sarcoma de Ewing ST III en 3,3% cada uno (n=1).

Con respecto a los quimioterápicos, el medicamento más empleado fue la Vincristina 60% (n=18), Ciclofosfamida 40% (n=12), Etoposido

y Doxorrubicina 30% (n=9), Metrotexate 20% (n=6), Prednisona, Carboplatino y Actinomicina D 16,7% (n=5), respectivamente, mientras Cisplatino y Adriamicina 10% (n=3), Bleomicina e Ifosfamida 3,3% (n=1).

La tabla I muestra la comparación de las medidas antropométricas en los pacientes antes y durante el 6º mes de tratamiento. Se observó un promedio de peso de  $33,76 \pm 19,60$  Kg antes y de  $34,34 \pm 19,36$  Kg después, aumento de 0,58 gramos en promedio ( $p=0,022$ ). La talla fue de  $123,16 \pm 30,71$  cm antes del tratamiento, luego de  $126,16 \pm 29,03$  cm, aumento de 3 cm ( $p=0,0001$ ). El IMC de  $20,62 \pm 4,53$ , con descenso a  $19,97 \pm 5,13$ , cambio no significativo. La CC al inicio  $50,70 \pm 12,64$  cm, luego  $51,86 \pm 12,92$ , aumento de 1,16 cm ( $p=0,001$ ). La PA incrementó, tanto la PAS (6,9 mm Hg)  $91,73 \pm 18,75$  mm Hg a  $98,63 \pm 22,22$  mm Hg ( $p=0,001$ ), como la PAD (6,3 mm Hg)  $58,96 \pm 13,31$  mm Hg a  $65,26 \pm 13,6$  ( $p=0,001$ ). Las horas de ejercicio/semana mostraron un descenso franco una vez iniciado el tratamiento de 3,17 horas por semana ( $p=0,0001$ ).

La figura 1 presenta la distribución del estado nutricional. Se evidenció que 13,3% se mantuvo bajo peso antes y durante el tratamiento, 43,3% estaba normal antes del tratamiento, para luego aumentar a 46,7% durante el tratamiento. Los pacientes que se encontraban en exceso mostraron un descenso del 3,3% pasando de 43,3% antes del tratamiento a 40% durante las terapias. Estos fueron cambios leves, no significativos.

La tabla II señala las variables bioquímicas antes y durante el tratamiento, se observó aumento de la glucemia de 17,86 mg/dL, valor promedio previo de  $89,50 \pm 9,36$  mg/dL y de  $107,36 \pm 8,02$  mg/dL durante el tratamiento ( $p=0,0001$ ). El colesterol total aumentó 8,03 mg/dL, antes de  $113,80 \pm 27,32$  mg/dL y durante de  $121,83 \pm 27,79$  mg/dL ( $p=0,053$ ). Los triglicéridos también aumentaron en 17,16 mg/dL, antes  $82,80 \pm 24,44$  mg/dL y durante  $99,96 \pm 31,85$  mg/dL ( $p=0,001$ ). Los valores de cHDL, cLDL y cNoHDL mostraron cambios que no fueron significativos.

**Tabla I.** Valores de medidas antropométricas, presión arterial y ejercicio en los pacientes oncológicos antes y durante el tratamiento.

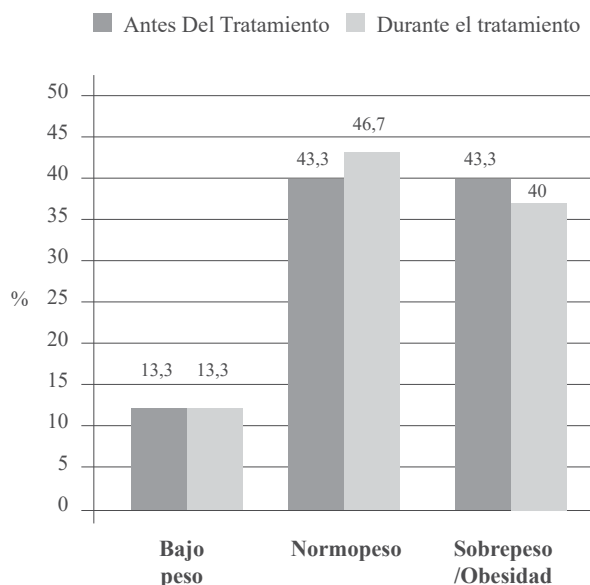
| Variables                     | Antes de Tratamiento | Durante el Tratamiento | Valor p |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|---------|
| <b>Peso (kg)</b>              | 33,76 ± 19,60        | 34,34 ± 19,36          | 0,022*  |
| <b>Talla (cm)</b>             | 123,16 ± 30,71       | 126,16 ± 29,03         | 0,0001* |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 20,62 ± 4,53         | 19,97 ± 5,13           | 0,079   |
| <b>Cintura (cm)</b>           | 50,70 ± 12,64        | 51,86 ± 12,92          | 0,001*  |
| <b>PAS (mm Hg)</b>            | 91,73 ± 18,75        | 98,63 ± 22,22          | 0,001*  |
| <b>PAD (mm HG)</b>            | 58,96 ± 13,31        | 65,26 ± 13,64          | 0,001*  |
| <b>Ejercicio (hs/sem)</b>     | 4,67 ± 1,34          | 0,55 ± 0,74            | 0,0001* |

Datos en X±DE. T de Student dependiente: \* Significativo estadísticamente.

**Tabla II.** Valores de las variables bioquímicas en los pacientes oncológicos antes y durante el tratamiento.

| Variables                       | Antes de Tratamiento | Durante el Tratamiento | Valor p |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|---------|
| <b>Glucemia (mg/dL)</b>         | 89,50 ± 9,36         | 107,36 ± 8,02          | 0,0001* |
| <b>Colesterol Total (mg/dL)</b> | 113,80 ± 27,32       | 121,83 ± 27,79         | 0,053*  |
| <b>cHDL (mg/dL)</b>             | 41,40 ± 11,70        | 43,90 ± 13,79          | 0,131   |
| <b>cLDL (mg/dL)</b>             | 60,62 ± 31,03        | 62,83 ± 33,36          | 0,594   |
| <b>cNoHDL (mg/dL)</b>           | 72,40 ± 32,09        | 77,93 ± 34,28          | 0,205   |
| <b>Triglicéridos (mg/dL)</b>    | 82,80 ± 24,44        | 99,96 ± 31,85          | 0,001*  |

Datos en X±DE. T de Student dependiente: \* Significativo estadísticamente.

**Fig. 1.** Distribución de los pacientes de acuerdo al estado nutricional, antes y durante el tratamiento.

La tabla III presenta la frecuencia de FRCM antes y durante el tratamiento con quimioterapia. En cuanto a la obesidad abdominal (CC >pc 90) no se registraron pacientes al inicio y durante la quimioterapia solo uno (3,3%). La PAS >p90 se presentó en 3 pacientes (10%) al inicio y durante la terapia aumentó a 9 pacientes (30%) (p=0,031). La PAD elevada en el 20% (n=6), disminuyó a 13,3% (n=4), no estadísticamente significativo. La hiperglucemia de ayuno fue uno de los factores de riesgo que mostró mayor aumento con el tratamiento, al inicio presente en un solo paciente (3,3%) y luego en 16 pacientes (53,3%) (p=0,0001). La disminución del cHDL se observó en 8 pacientes (26,7%) y luego del tratamiento aumentó a 9 pacientes (30%) (NS), así como cNoHDL elevado con ningún paciente afectado al inicio y luego en el 6,7% (n=2) (NA). La elevación de triglicéridos se encontró en el 33,3% (n=10) y luego en el 50% (n=15), aumento importante pero que no llegó a ser sig-

nificativo ( $p=0,063$ ). El sedentarismo medido por el ejercicio menor a 5 hs por semana también mostró un aumento muy significativo, pasó de

50% ( $n=15$ ) a presentarse en el 96,6% ( $n=29$ ) ( $p=0,0001$ ).

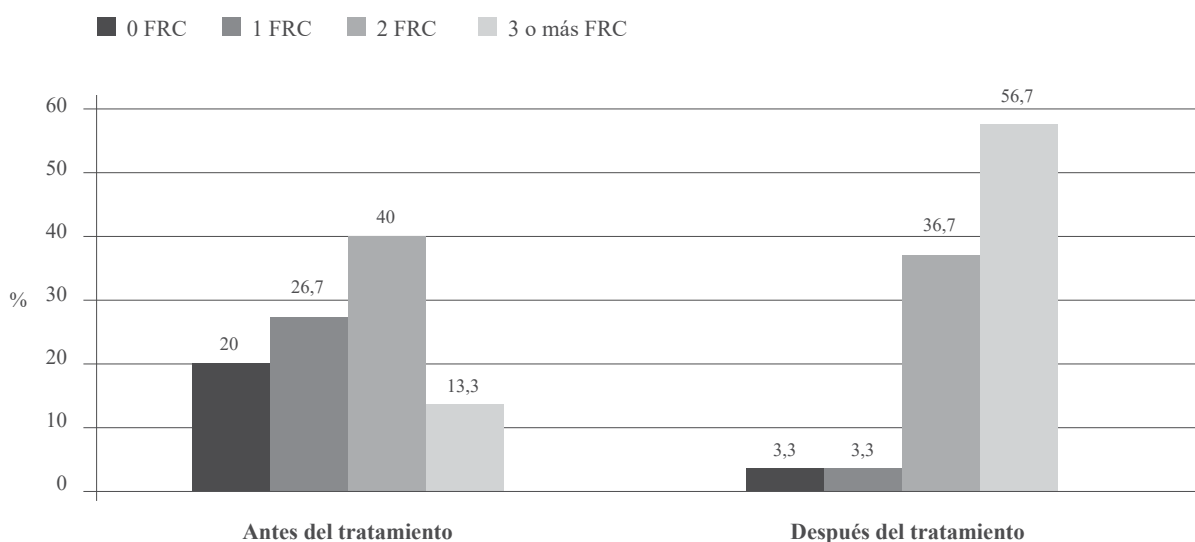
**Tabla III.** Presencia de factores de riesgo cardiometabólico en los pacientes oncológicos antes y durante el tratamiento.

| Variables                     | Antes de Tratamiento | Durante el Tratamiento | Valor p |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|---------|
| Cintura (cm) > pc 90          | 0 (0,0)              | 1 (3,3)                | NA      |
| PAS mm Hg > pc 90             | 3 (10,0)             | 9 (30,0)               | 0,031*  |
| PAD mm Hg > pc 90             | 6 (20,0)             | 4 (13,3)               | 0,727   |
| Glucemia > 100 mg/dL          | 1 (3,3)              | 16 (53,3)              | 0,0001* |
| cHDL(mg/dL) < pc 10           | 8 (26,7)             | 9 (30,0)               | 1,000   |
| cLDL (mg/dL) > pc 90          | 1 (3,3)              | 1 (3,3)                | 1,000   |
| cNoHDL (mg/dL) > pc 9         | 0 (0,0)              | 2 (6,7)                | NA      |
| Triglicéridos (mg/dL) > pc 90 | 10 (33,3)            | 15 (50,0)              | 0,063   |
| Ejercicio < 5 hs/sem          | 15 (50,0)            | 29 (96,6)              | 0,0001* |

Datos en X $\pm$ DE. Prueba de McNemar-Browker: \* Significativo estadísticamente. NA: No aplica.

En la figura 2 se presenta la distribución de la presencia de FRCM antes y durante el tratamiento con quimioterapia. Se observó que, al momento del diagnóstico, 46,7% tenía 0 y 1 FRCM, el 53,3% tenía dos o más (40% con 2 FRCM y 13,3% con 3 o más FRCM). Durante el tratamiento aumentó el número de pacientes afectados, solo el 6,6% del grupo presentó uno o

menos y el 93,4% presentó dos o más FRCM (36,7% con 2 FRCM y 56,7% con 3 o más FRCM). Destaca el marcado aumento de pacientes con 3 o más FRCM, de 13,3% antes de la quimioterapia a 56,7% durante la terapia. Este aumento en la frecuencia de FRCM con el tratamiento fue estadísticamente significativo ( $p=0,003$ ).



**Fig. 2.** Distribución de los pacientes de acuerdo al número de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM), antes y durante el tratamiento. Prueba de McNemar-Browker:  $p=0,003$ .

La tabla IV muestra las características y el esquema terapéutico de los pacientes que mostraron elevación de la PAS y de la glucemia durante el tratamiento. En relación a la PA se presentó en 6 pacientes entre 9 y 15 años del sexo masculino (n=5), solo una paciente femenina. El tipo de tumor predominante fue LNH ST II-III en 3 de los pacientes, seguidos de rabdomiosarcoma, linfoma amigdalino polipoide e histiocitosis. En cuanto al uso de quimioterápicos: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y metrotexate en 3 de los 6 pacientes para cada uno, vincristina en 2 pacientes, mientras que la adriamicina, prednisona y cisplatino en 1 paciente respectivamente. Sobre los 15 pacientes que mostraron hiperglucemia en ayunas durante el tratamiento, tenían edades entre

2 y 15 años, predominio masculino (n=11), en relación al femenino (n=4). Los TU más frecuentes: LNH difuso, rabdomiosarcoma, sarcoma renal y astrocitoma pilocítico en 2 pacientes de los 15 pacientes para cada patología, seguidos de LNH ST II-III, sarcoma de Ewing, TU endodérmico, TU de Wilms, Linfoma amigdalino polipoide, LNH tipo Burkitt e histiocitosis con solo 1 paciente respectivamente. Los quimioterápicos en orden de frecuencia fueron: vincristina en 12 pacientes, seguido de ciclofosfamida en 7, etopósido y doxorubicina en 5 pacientes respectivamente, actinomicina D y metrotexate en 3 para cada uno, prednisona, carboplatino, cisplatino y adriamicina en 2 respectivamente y para la ciclofosfamida en un solo paciente.

**Tabla IV.** Pacientes que presentaron alteración de la presión arterial sistólica y la glucemia durante el tratamiento.

| <b>Código<br/>PRESIÓN<br/>ARTERIAL</b> | <b>Edad<br/>(años)</b> | <b>Sexo<br/>(F/M)</b> | <b>Tipo de Tumor</b>         | <b>Medicamentos</b>                                               |
|----------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 10                                     | 11                     | M                     | Rabdomiosarcoma              | Metrotexate                                                       |
| 12                                     | 9                      | M                     | LNH ST II-III                | Ciclofosfamida, Etopósido, Doxorubicina                           |
| 19                                     | 15                     | M                     | Linfoma Amigdalino Polipoide | Ciclofosfamida, Etopósido, Doxorubicina                           |
| 23                                     | 13                     | M                     | LNH ST II-III                | Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Adriamicina, Metrotexate |
| 25                                     | 14                     | M                     | Histiocitosis                | Vincristina, Cisplatino, Metrotexate                              |
| 28                                     | 15                     | F                     | LNH ST II-III                | Etopósido, Doxorubicina                                           |
| <b>Código<br/>GLUCEMIA</b>             |                        |                       |                              |                                                                   |
| 1                                      | 6                      | F                     | LNH Difuso                   | Ciclofosfamida, Vincristina, Etopósido, Prednisona                |
| 3                                      | 10                     | M                     | Astrocitoma Pilocítico       | Vincristina, Carboplatino                                         |
| 6                                      | 4                      | F                     | Rabdomiosarcoma              | Ciclofosfamida, Vincristina, Actinomicina D                       |
| 7                                      | 2                      | M                     | Sarcoma Renal                | Ciclofosfamida, Vincristina, Etopósido, Actinomicina D            |
| 8                                      | 10                     | M                     | Astrocitoma Pilocítico       | Vincristina, Carboplatino.                                        |
| 12                                     | 9                      | M                     | LNH ST II-III                | Ciclofosfamida, Etopósido, Doxorubicina                           |
| 13                                     | 11                     | F                     | Sarcoma de Ewing             | Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina                          |
| 14                                     | 13                     | M                     | Sarcoma Renal                | Vincristina, Etopósido, Doxorubicina, Ifosfamida                  |
| 15                                     | 3                      | M                     | TU Endodérmico               | Vincristina, Doxorubicina                                         |
| 16                                     | 2                      | M                     | TU Wilms                     | Vincristina, Actinomicina D                                       |
| 18                                     | 15                     | F                     | Rabdomiosarcoma              | Cisplatino, Doxorubicina                                          |
| 19                                     | 15                     | M                     | Linfoma Amigdalino Polipoide | Ciclofosfamida, Etopósido, Doxorubicina                           |
| 20                                     | 13                     | M                     | LNH tipo Burkitt             | Vincristina, Metrotexate                                          |
| 23                                     | 14                     | M                     | Histiocitosis                | Vincristina, Cisplatino, Metrotexate                              |
| 28                                     | 13                     | M                     | LNH Difuso                   | Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Adriamicina, Metrotexate |

LNH: Linfoma No Hodgkin; TU: Tumor.

## DISCUSIÓN

Esta investigación describe las complicaciones cardiometabólicas que presenta una muestra de niños venezolanos portadores de tumores sólidos con quimioterapia, siendo el reconocimiento y tratamiento oportuno de éstos FRCM esencial para prevenir una mayor morbilidad<sup>24,25</sup> y mejorar la calidad de vida<sup>26,27</sup>. En relación a la frecuencia por sexo y tipo de neoplasias, muestra un comportamiento similar a lo reportado en otros estudios, con predominio en el sexo masculino y del Linfoma No Hodgkin, como tumor sólido más frecuente, similar a Li T y He D en China<sup>28</sup>, Worawut y col en países asiáticos<sup>29</sup>, Estrada en Venezuela<sup>30</sup> y Gálvez y col en Perú<sup>31</sup>. En cuanto a los parámetros antropométricos, existe un amplio consenso en la literatura, donde se sostiene que el niño con una neoplasia maligna sufre consecuencias nutricionales adversas como resultado tanto de la enfermedad como del tratamiento<sup>32,33</sup>. La frecuencia de la desnutrición fluctúa entre 6% y 50% en la población pediátrica, según el tipo, la etapa, y el sitio del tumor<sup>34</sup>, mientras que la incidencia de sobrepeso y obesidad oscila del 25 al 75%<sup>32,35</sup>, similar a lo reportado en este estudio.

Por otro lado, al analizar los parámetros antropométricos, los de este estudio coinciden con Echeverría y col en Cuba<sup>36</sup>, con predominio del estado nutricional normal y difiere de estudios nacionales como el de Mujica y col<sup>37</sup> y de Li Y y col en China<sup>38</sup> con alta frecuencia de desnutridos; esto podría estar relacionado a que al momento del diagnóstico, los sujetos de este estudio se encontraban en su mayoría con nutrición normal o en exceso; también se ha descrito obesidad como secuela, en sobrevivientes de cáncer<sup>39,40</sup>, y los resultados de este estudio ratifican este fenómeno. El efecto de la quimioterapia sobre los órganos endocrinos juega un papel primordial ya que la grasa a través de la producción de citocinas, modulan la respuesta inmune y facilitan la presencia de un proceso inflamatorio sistémico crónico<sup>41,42</sup>, lo que también lleva a la alteración de la CC, marcador de obesidad centro abdominal, parámetro importante del síndrome metabólico

(SM)<sup>43,44</sup>, siendo comorbilidades con criterios de intervención nutricional.

Acerca de la PA, ésta aumenta en los sobrevivientes de cáncer durante el tratamiento<sup>45</sup>, explicado por una parte debido a la disfunción del endotelio, producto de la enfermedad oncológica<sup>46</sup>, y por otra parte debido a la quimioterapia, como los agentes alquilantes, y la radioterapia, los cuales dañan las estructuras vasculares; sin embargo, no se sabe completamente por qué la PA aumenta<sup>47</sup>. El aumento en las cifras de PA, indica que la medición de la presión arterial debe ser parte del examen ambulatorio de rutina en estos niños.

En cuanto al ejercicio, los padres durante el tratamiento tienden a ser sobreprotectores, limitar las actividades al aire libre, sobrealimentar a sus hijos, sumado al ausentismo escolar, lo que aumenta la inactividad física<sup>48</sup>, reflejado en el grupo de estudio. A esto se suman las manifestaciones del paciente como malestar general, debilidad muscular, osteopenia, disminución de las funciones pulmonares y miocardiopatía, además de baja confianza en sí mismos<sup>49,50</sup>.

En relación a las variables bioquímicas, es frecuente la hiperglucemia, con una prevalencia que varía del 10% al 20%<sup>51</sup>, como se evidencia en esta muestra. Esto se ha asociado con agentes quimioterapéuticos y de soporte, particularmente glucocorticoides (GC)<sup>52</sup>. Entre los factores de riesgo potenciales de hiperglucemia, están la exposición a GC, hiperfagia, opciones dietéticas, mucositis, pancreatitis, liberación de cortisol mediada por estrés fisiológico, además de efectos mediados por otros fármacos sobre la producción o secreción de insulina<sup>53</sup>.

Otro dato relevante es la dislipidemia, que se puede explicar por la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo que conduce a una mayor producción de triglicéridos en el hígado y a la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>54</sup>. También se refiere que en las células cancerosas, las tasas de captación y síntesis de colesterol suele aumentar, lo que

provoca un metabolismo anormal, desempeñando una función importante en la proliferación de células tumorales<sup>55</sup>. Además, algunos fármacos son capaces de inducir daño miocárdico, como las tetraciclinas, que provocan cambios en la morfología y función celular acompañados de un proceso inflamatorio crónico<sup>56</sup>.

En este estudio, los FRCM aumentaron, incluidos los que definen el SM, es decir, obesidad abdominal, HTA, triglicéridos altos e hiperglucemia en ayunas; no se observó disminución del cHDL en este grupo de pacientes. Se observó presencia de tres o más de estos FRCM en más de la mitad de los pacientes, similar a lo que refiere la literatura<sup>57-59</sup>. Estos FRCM ameritan monitorización a largo plazo en estos pacientes<sup>47,60</sup>. Los procesos fisiopatológicos subyacentes y los mecanismos que contribuyen al aumento del riesgo se desconocen, se cree que la etiología es multifactorial<sup>60</sup>, donde, además de varios mecanismos señalados anteriormente, se incluyen alteraciones en los niveles de leptina y adiponectina, rebote temprano de adiposidad, insuficiencia pancreática, malos hábitos alimenticios, estilo de vida sedentario y cambios en la composición del microbioma intestinal, entre otros<sup>53,55,61,62</sup>.

Aunque no está claro el papel exacto que la quimioterapia desempeña en el aumento de la PA, la glucemia y la dislipidemia, se cree que los agentes alquilantes, las antraciclinas, las camptotecinas y las epipodofilotoxinas, alteran la replicación y transcripción del ADN y la síntesis de proteínas, interrumpiendo así la regeneración y el crecimiento celular<sup>63,64</sup>. Las células endocrinas podrían ser más sensibles a la lesión causada por estos agentes que otras células<sup>63</sup>. También podrían contribuir mecanismos más generales relacionados con el cáncer y su tratamiento, como la inflamación crónica, la disfunción endotelial, y la función inmunitaria alterada<sup>65</sup>. Por otra parte, los glucocorticoides tienen un efecto prohipertensivo, a través de la acción mineralocorticoide que induce retención hidrosalina e incremento en la síntesis de angiotensinógeno<sup>66</sup>. Por otro lado, el mecanismo predominante

responsable de la hiperglucemia después de la administración de glucocorticoides es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica<sup>67,68</sup>. También puede haber inhibición de la secreción de insulina que contribuye en mayor o menor medida a la hiperglucemia<sup>69</sup>.

La principal limitación de este estudio es el tamaño muestral, que limita la potencia de la investigación y la obtención de resultados significativos en el análisis estadístico de las variables.

En conclusión, en este grupo de niños y adolescentes con neoplasias sólidas existe un número importante de FRCM, que ameritan monitorización, por lo cual es necesario un equipo de trabajo multidisciplinario (pediatra, oncólogo, hematólogo, cardiólogo, endocrinólogo) así como la necesidad de implantar estrategias preventivas que promuevan adecuados hábitos de vida, con el objetivo de disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de estos sobrevivientes del cáncer.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Cáncer en la niñez y la adolescencia. Consultado en julio 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia>.
2. Cuadrado C, Prieto C, González I, Gupta S, Demburg A, Zubieta M, Johnson S, Torode J, Kutluk T, Luciani S. Cáncer infantil en Latinoamérica: un análisis comparativo de la respuesta de los sistemas de salud. Perfiles de países. Reporte Técnico (OPS/OMS) 2017. Accesado en mayo 2025. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/335207717\\_Cancer\\_infantil\\_en\\_Latinoamerica\\_un\\_analisis\\_comparativo\\_de\\_la\\_respuesta\\_de\\_los\\_sistemas\\_de\\_salud\\_Perfiles\\_de\\_paises](https://www.researchgate.net/publication/335207717_Cancer_infantil_en_Latinoamerica_un_analisis_comparativo_de_la_respuesta_de_los_sistemas_de_salud_Perfiles_de_paises)
3. Itza Martín N, Mora Palma C, González-Casado I. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020;11 (Supl 1) Doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.594.
4. Vázquez-López M. Childhood cancer survivors: current challenges. *An Pediatr (Engl Ed)* 2024;100:363-375. Doi: [org/10.1016/j.anpede.2024.04.013](https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.04.013).

5. Hegazy M, Ghaleb S, Das BB. Diagnosis and management of cancer treatment-related cardiac dysfunction and heart failure in children. *Children (Basel)* 2023;10:149. Doi: 10.3390/children10010149.
6. Lee Y, Shin J, Choi Y, Kim H, Koh KN, Im HJ, Yoo HW, Choi JH. Endocrine complications in children and adolescents with non-central nervous system solid tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:610730. Doi: 10.3389/fendo.2021.610730.
7. Bennati E, Girolami F, Spaziani G, Calabri GB, Favre C, Parrini I, Lucà F, Tamburini A, Favilli S. Cardio-oncology in childhood: state of the art. *Curr Oncol Rep* 2022;24:1765-1777. Doi: 10.1007/s11912-022-01329-6.
8. Tolani D, Wilcox J, Shyam S, Bansal N. Cardio-oncology for pediatric and adolescent/young adult patients. *Curr Treat Options Oncol* 2023;24:1052-1070. Doi.org/10.1007/s11864-023-01100-4.
9. Rollins Hudspeth V, Harrison Gold S, Clemmons DR. Diagnosing and monitoring endocrine dysfunction, diabetes, and obesity in a cohort of adult survivors of childhood cancer. *Endocrine Practice* 2017;23:1394-1401. Doi: 10.4158/EP-2017-0033.
10. Sánchez C, Andrades M, Cárdeno Á, Gutiérrez I, Ramírez GL, Pérez JM, García E. Early endocrine complications in childhood cancer survivors. *Med Clin (Barc)* 2016;147:329-333. Doi: 10.1016/j.medcli.2016.06.005.
11. Martin N, Mora C, González I. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020;11 Suppl(1):63-70. Doi: 0.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.594.
12. Merino G, Velásquez M. Seguimiento de los efectos tardíos endocrinológicos en sobrevivientes de cáncer infantil. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2008;6:3-8.
13. Manzini J. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth* 2000;6:321-334. Doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010.
14. Weiner JS, Lourie JA. Human biology: a guide to field methods. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1969. IBP Handbook No. 9.
15. De Onís M, Onyango AW, Borgh E, Siyam A, Nashida Ch, Siekmanna J. Elaboración de un patrón OMS de crecimiento de escolares y adolescentes. *Bull World Health Organization* 2007;85:660-667.
16. World Health Organization (WHO). Multicenter Growth Reference Study Group. Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva; 2006; p. 312.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
18. Vargas ME, Souki A, Ruiz G, García D, Mengual E, González CC, Chavez M, González L. Percentiles de circunferencia de cintura en niños y adolescentes del Municipio Maracaibo del Estado Zulia, Venezuela. *An Venez Nutr* 2011;24:13-20.
19. Méndez H, Bosch V, López M. Tablas de triglicéridos y colesterol. Percentiles según intervalos de edad y sexo. Fundacredesa. Proyecto Venezuela 1993. *Arch Venez Puer Ped* 1994;57:34-35.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015;38(Sup 1):S8-S16.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576.
22. World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. Ginebra, 2019. Accesado en mayo 2025. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550536>
23. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Actividad física en niños, niñas y adolescentes. Prácticas necesarias para la vida. Oficina Regional para América Latina y el Caribe Panamá, 2019. Accesado en mayo 2025. Disponible en: <https://www.unicef.org/uruguay/la-actividad-fisica-en-ninos>.
24. Snyder EJ, Sarma A, Krishnasarma R, Pruthi S. Complications of cancer therapy in children: a comprehensive review of body imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2023;47:833-843. Doi: 10.1097/RCT.0000000000001489.
25. Merzenich H, Baaken D, Schneider A, Neu MA, Wingerter A, Faber J, Wikd P, Spix C. Mortality risk among 5-year survivors of childhood cancer in Germany-Results from the CVSS study (Cardiac and Vascular late Sequelae in long-term Survivors of childhood cancer study). *Int J Cancer* 2022;150:67-72. Doi: 10.1002/ijc.33772.
26. Saleh MS, Mohammed AM, Bassiouni D, Mostafa HH, Monir ZM. Evaluation of health-related quality of life and its domains in pediatric patients with cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2023;35:9. Doi: 10.1186/s43046-023-00168-1.
27. Coca KL, Bergmann A, Carrara de Angelis E, Ferman S, Ribeiro MG. Health-related quality of life of Brazilian children and adolescents with benign and malignant solid tumours: A prospective cohort study during the first year after hospital admission. *Eur J Cancer Care* 2019;28:e13102. Doi: 10.1111/ecc.13102.
28. Li T, Kong X, He D. Epidemiology and clinical features of childhood malignant solid tumors in a single center in southwest China over 24 years. *BMC Pediatr* 2025;25:12. Doi: 10.1186/s12887-024-05360-3.
29. Choeprasert W, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Lertthammakiat S, Hongeng S. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. *Pediatr Int* 2019;61:49-57. Doi: 10.1111/ped.13739 7.
30. Estrada S. Incidencia y distribución de tumores sólidos malignos en niños de 0-15 años, según tipo histológico, edad y género. *Rev Venez Salud Pública* 2014;2:29-34.
31. Gálvez C, Mendoza M, Espíritu N, Paz E. Características clínicas, epidemiológicas y patológicas de los linfomas en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña - Perú, 2015-2019. *An Fac Med* 2021;82:27-33. Doi: org/10.15381/anales.v82i1.19362.

32. Revuelta R, Paciarotti I, Isobel Davidson I, Brougham M, Wilson D. Nutritional status of children and adolescents. *Clin Nutr ESPEN* 2019;32: 96-106. Doi: 10.1016/j.clnesp.2019.04.006.
33. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11). Doi: 10.1002/pbc.26590.
34. Podpeskar A, Crazzolaro R, Kropshofer G, Hetzer B, Rabensteiner E, Meister B, Obexer P, Salvador C. Recommendations for nutritional supplementation in pediatric oncology: A compilation of the facts. *Nutrients* 2023;15:3239. Doi: 10.3390/nu15143239.
35. Joffe L, Ladas EJ. Nutrition during childhood cancer treatment: current understanding and a path for future research. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:465-475. Doi: 10.1016/S2352-4642(19)30407-9.
36. Echevarría L, Guillén A, Márquez N, González S, Cueto L. Estado nutricional de niños con enfermedades oncológicas en hospital pediátrico de Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río* 2017;21:453-460. Disponible en: <https://revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/issue/view/86>.
37. Mujica V, Ochoa A, Pastrán M, Peralta J, Libreros L. Evaluación nutricional antropométrica y sociodemográfica de los pacientes pediátricos con patología oncológica de la consulta Hemato-Oncológica "Dra. Teresa Vanegas" del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde. Avances en Ciencias de la Salud. 2012 1(2): Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/avances/vol1n2/art2.pdf>.
38. Li Y, Lu Z, Ma A, Yao W, Dong R, Li K, Wu M, Dong K, Qian T. Nutritional status associated with clinical outcomes in children with solid tumors: A retrospective cohort study from China. *Cancer Med* 2024;13:e6798. Doi: 10.1002/cam4.6798.
39. Zhang FF, Parsons SK. Obesity in childhood cancer survivors: call for early weight management. *Adv Nutr* 2015;6:611-619. Doi: 10.3945/an.115.008946.
40. Sassine S, Ilinca AP, Coltin H, Bittencourt H, Athale U, Bowes L, Brossard J, Israels S, Johnston DL, Kulkarni K, et al. Impact of obesity on outcome in children diagnosed with cancer in Canada: a report from cancer in young people in Canada. *Cancer* 2025;131:e35673. Doi.org/10.1002/cncr.35673.
41. Herrera-Silva J, Treviño-Moore A, López-Beltrán A. Síndrome metabólico en pacientes con cáncer durante el tratamiento con quimioterapia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:110-120. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000200005&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000200005&lng=es).
42. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation* 2022 45:31-44 Doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z.
43. Rosen GP, Nguyen HT, Shaibi GQ. Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1922-8. Doi: 10.1002/pbc.24703.
44. Gunaratne N, Deplewski D. Metabolic consequences of pediatric obesity: a review of pathophysiology, screening, and treatment. *Pediatr Ann* 2023;52: e62-e67. Doi: 10.3928/19382359-20230102-06.
45. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, Baassiri M, Ehrhardt MJ, Srivastava DK, Metzger ML, Krasin MJ, Ness KK, Hudson MM, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016;17:1325-1334. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30215-7.
46. Widmer RJ, Lerman A. Disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. *Global Cardiol Sci Pract* 2014;2014:43. Doi: 10.5339/gcsp.2014.43.
47. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hipertensión en pacientes y sobrevivientes de cáncer: epidemiología, diagnóstico y manejo. *Cardio Oncol* 2019;1:238-251. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.009.
48. Ospina PA, McComb A, Pritchard-Wiart LE, Eisenstat DD, McNeely ML. Physical therapy interventions, other than general physical exercise interventions, in children and adolescents before, during and following treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8:CD012924. Doi: 10.1002/14651858.CD012924.
49. Van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helder PJ. ¿La condición física disminuye en los sobrevivientes de leucemia infantil? Una revisión sistemática. *Leucemia* 2005;19:13-17. Doi: 10.1038/sj.leu.2403547.
50. Kappelmann L, Götte M, Krombholz A, Hüter J, Fischer B. Factors that influence physical activity behavior in children and adolescents during and after cancer treatment: a qualitative systematic review of the literature. *Pediatr Exerc Sci* 2023;36:106-114. Doi: 10.1123/pes.2022-0111.
51. Koltin D, Sung L, Naqvi A, Urbach SL. Medication induced diabetes during induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia: prevalence, risk factors and characteristics. *Support Care Cancer* 2012;20:2009-2015. Doi: 10.1007/s00520-011-1307-5.
52. Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, Bryant AL, Olausson J. Hyperglycemia and cancer: a state-of-the-science review. *Oncol Nurs Forum* 2019;46:459-472. Doi: 10.1188/19.ONF.459-472.
53. Grimes A, Mohamed A, Sopfe J, Hill R, Lynch J. Hyperglycemia during childhood cancer therapy: incidence, implications, and impact on outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;2019:132-138. Doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz022.
54. Herrera-Silva J, Treviño-Moore A, López- A. Síndrome metabólico en pacientes con cáncer durante el tratamiento con quimioterapia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:10-20.
55. Mayengbam SS, Singh A, Pillai AD, Kuma Bhat M. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy. *Transl Oncol* 2021;14:101043. Doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101043.
56. Mainieri F, Giannini C, Chiarelli F. Cardiovascular risk in childhood cancer survivors. *Biomedicines* 2022;10:3098. Doi: 10.3390/biomedicines10123098.
57. Felicetti F, D'Ascenzo F, Moretti C, Corrias A, Omedè P, Grosso Marra W, Arvat E, Fagioli F, Brignardello E, Gaita F. Prevalence of cardiovascular risk factors in long-term

- survivors of childhood cancer: 16 years follow up from a prospective registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:762-770. Doi: 10.1177/2047487314529348.
58. Firoz A, Haris M. Metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *EXCLI J* 2022;21:380-386. Doi: 10.17179/excli2021-3916.
  59. Temtanakitpaisan Y, Saengnipanthkul S. Monitoring of metabolic syndrome and cardiovascular disease in childhood cancer survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2022;11:17-26. Doi: 10.1089/jayao.2021.0001.
  60. Chueh HW, Yoo JH. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:82-89. Doi: 10.6065/apem.2017.22.2.82.
  61. Barbosa-Cortés L, López-Alarcón M, Mejía-Aranguré JM, Klünder-Klünder M, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Márquez H, de la Vega-Martínez A, Martín-Trejo J, Shum-Luis J, Solís-Labastida K, et al. Adipokines, insulin resistance, and adiposity as predictors of metabolic syndrome in child survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country. *BMC Cancer* 2017;17:125. Doi: 10.1186/s12885-017-3097-8.
  62. Karaman S, Ercan O, Yıldız I, Bolayır M, Celkan T, Apak H, Özkan A, Önal H, Canbolat A. Late effects of childhood all treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:669-674. Doi: 10.1515/jpem.2010.23.7.669.
  63. Casco S, Soto-Vega E. Development of metabolic syndrome associated to cancer therapy: review. *Horm Cancer* 2016;7:289-295. Doi: 10.1007/s12672-016-0274-1.
  64. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11:215-225. Doi: 10.1177/1753944717711379.
  65. Vásquez H. Hipertensión arterial y tratamiento del cáncer. *Rev Urug Cardiol* 2018;33:43-49. Doi: 10.29277/cardio.33.1.4.
  66. Rosen GP, Nguyen HT, Shaibi GQ. Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1922-1928. Doi: 10.1002/pbc.24703.
  67. Hill R, Hamby T, Levitt M, Siebert G, Diaz M, Mohamed A. Proactive glucose screening tool effective for time-sensitive identification of hyperglycemia in childhood cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2023;45:e695-e701. Doi: 10.1097/MPH.0000000000002674.
  68. Saigi I, Pérez A. Hiperglicemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011;12:65-66. Doi: 10.1016/j.semreu.2011.04.004.
  69. Greten F, Grivennikov S. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity* 2019;51:27-41. Doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2: INTEGRACIÓN DE LA MEDICINA MOLECULAR EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE.

*Elizabeth Gazzotti, María Esperanza Velásquez, Néstor Villegas, Rocelyn Palma.*

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños José Manuel de los Ríos (HNJMR). Caracas, Dto. Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 154-163. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.3.05>

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de una preescolar femenina de 3 años con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) resaltando la importancia de los estudios genéticos moleculares en la prevención de desarrollo de tumores malignos, así como de la indicación oportuna de la tiroidectomía profiláctica.

**Caso Clínico:** Preescolar femenina de 3 años de edad remitida a consulta por antecedentes familiares de MEN2. Al momento de su evaluación se encontraba asintomática y los exámenes complementarios fueron normales. Se realizó estudio genético y se localizó la mutación familiar del protooncogén *RET* C634Y del exón 11 con sugerencia de tiroidectomía profiláctica, no siendo ésta aceptada por los familiares. A los 11 años se realiza tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central encontrándose carcinoma medular de tiroides multifocal en la pieza quirúrgica. Actualmente se encuentra con niveles elevados de calcitonina y evidencia, en estudio tomográfico contrastado de cuello, de imagen sugestiva de tejido tiroideo remanente.

**Conclusión:** El estudio genético de *RET* ha conseguido el diagnóstico y tratamiento precoces orientándose sobre el momento y tipo de cirugía adecuados y permitiendo correlacionar fenotipo-genotipo, ejemplificando como una alteración genética se asocia a una patología que se puede prever y manejar, mejorando así el pronóstico de nuestros pacientes. Las pruebas genéticas tardías, la tiroidectomía después de la edad recomendada y la calcitonina basal elevada se asocian a una mayor tasa de carcinoma medular de tiroides.

**Palabras clave:** Neoplasia endocrina múltiple tipo 2; protooncogén *RET*; carcinoma medular de tiroides; tiroidectomía profiláctica.

## MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2: INTEGRATION OF MOLECULAR MEDICINE IN PATIENT CARE.

### ABSTRACT

**Objective:** To present the case of a 3-year-old female preschooler with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), highlighting the importance of molecular genetic studies in the prevention of the development of malignant tumors as well as the timely indication of prophylactic thyroidectomy.

**Clinical Case:** Three-year-old female preschooler referred for consultation due to a family history of MEN2. At the time of her evaluation, she was asymptomatic and complementary tests were normal. A genetic study was performed and the familial mutation of the *RET* proto-oncogene C634Y of exon 11 was located with a suggestion of prophylactic thyroidectomy, which was not accepted by the family members. At 11 years of age, a total thyroidectomy was performed with central lymph node dissection, and multifocal medullary thyroid carcinoma was found in the surgical specimen. Currently, he has elevated calcitonin levels and evidence, in a contrast-enhanced tomographic study of the neck, of an image suggestive of remaining thyroid tissue.

---

Artículo recibido en: julio 2025. Aceptado para publicación en: septiembre 2025.

Dirigir correspondencia a: Elizabeth Gazzotti. Email: [elizabeth.gazzotti@gmail.com](mailto:elizabeth.gazzotti@gmail.com). ORCID: 0000-0002-4193-4200.

**Conclusions:** The genetic study of RET has achieved early diagnosis and treatment by guiding the appropriate time and type of surgery and allowing phenotype-genotype correlation, exemplifying how a genetic alteration is associated with a pathology that can be predicted and managed, thus improving the prognosis of our patients. Late genetic testing, thyroidectomy after the recommended age, and elevated baseline calcitonin are associated with a higher rate of medullary thyroid carcinoma.

**Key words:** Multiple endocrine neoplasia type 2; *RET* proto-oncogene; medullary thyroid carcinoma; prophylactic thyroidectomy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer a aproximadamente 274.000 niños de entre 0 y 19 años. El impacto del cáncer infantil se traduce en años de vida perdidos, en mayores desigualdades y en dificultades económicas. Esto puede y debe cambiar<sup>1</sup>.

Por lo general, en el cáncer infantil no existe la prevención primaria, ni detección mediante cribado, sin embargo, como resultado de extensas investigaciones clínicas en desórdenes genéticos, hay un importante incremento en el conocimiento de los aspectos hereditarios del cáncer. El hecho de poder establecer genéticamente el riesgo de desarrollar un determinado tumor ha dado lugar a una mejoría importante en el pronóstico de estos síndromes familiares, al realizar un diagnóstico y tratamiento más precoces<sup>2</sup>.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con un precursor celular común derivado del neuroectodermo con una prevalencia estimada de 2-20 casos/100.000 habitantes<sup>3</sup>. Estos tumores se presentan de forma esporádica o en su mayoría agrupados en un contexto familiar, como en el caso de la neoplasia endocrina múltiple (MEN, por sus siglas en inglés), relacionados con mutaciones en la línea germinal en el protooncogén reordenado durante la transfección (*RET*), localizado en el cromosoma 10, región 10q11.2. Dicho gen se expresa en células neurales y neuroendocrinas, incluidas las células

C tiroideas, las de médula adrenal, ganglios simpáticos, parasimpáticos y de colon, células del tracto urogenital y paratiroides derivadas de los arcos branquiales<sup>3,4</sup>.

El MEN se divide en diferentes tipos según las presentaciones clínicas y la mutación genética. Existen 3 tipos de síndromes MEN: El MEN tipo 1 (MEN 1), el MEN tipo 2 (MEN 2), y el miembro más reciente el MEN tipo 4 (MEN4)<sup>5,6</sup>. Sin embargo, actualmente se prefiere una concepción más amplia, conocida como “síndromes de neoplasias múltiples” englobando algunas entidades predominantemente no endocrinológicas como el síndrome de tumor mandíbula-hiperparatiroidismo, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el síndrome de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1, la polipomatosis adenomatosa familiar, entre otros<sup>3</sup>.

El MEN 1 o síndrome de Wermer, afecta a las glándulas paratiroides, islotes pancreáticos endocrinos y adenohipófisis, siendo excepcional en la infancia. A diferencia del MEN 1, el MEN 2 suele debutar en la edad pediátrica con una prevalencia estimada, incluidos sus subtipos, de 1 en 30.000, distinguiéndose 3 formas clínicas con la característica común de asociarse a carcinoma medular tiroideo (CMT)<sup>3,4</sup>.

El MEN 2A o síndrome de Sipple es el más común de los síndromes, representando el 95% de los casos de MEN2 y se caracteriza por la triada CMT (100%), feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo primario (20%). El MEN 2B o Síndrome de Gorlin (5%) es el más agresivo; se caracteriza por la aparición de neuromas cutáneo mucosos y gastrointestinales múltiples

(90%), junto a rasgos fenotípicos marfanoides, CMT (>95%) y feocromocitoma (50%). Por último, el CMT familiar (CMTF), que constituye el 10% de los MEN 2, y cuya única manifestación es el CMT, que suele aparecer en edades más tardías, con una penetrancia menor<sup>5-7</sup>.

EL MEN4 es causado por mutaciones en el gen supresor tumoral putativo, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDNK1B). Similar al MEN1, los pacientes afectados presentan hiperparatiroidismo primario y adenoma hipofisario (el fenotipo más común), tumores neuroendocrinos pancreáticos en asociación con tumores gonadales, tumores suprarrenales, renales y tiroideos<sup>5-7</sup>.

En nuestro país es poco el registro disponible con respecto a los MEN, siendo reportado un caso en el año 2016 por García y cols., de una paciente femenina de 14 años con MEN 2B<sup>8</sup>. Posteriormente en el año 2021 Hernández y cols., presentaron el caso de una paciente femenina de 23 años con diagnóstico de Insulinoma cómo primera manifestación de MEN 1<sup>9</sup>.

Se destaca la importancia que los avances en los estudios moleculares realizados en los últimos años han supuesto para estas entidades, al poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz. Esto cobra especial relevancia en el caso de los pacientes con MEN por su asociación al CMT donde la tiroidectomía profiláctica en los portadores de la mutación ha cambiado la historia natural de la enfermedad, constituyendo el caso más representativo de prevención primaria de un cáncer genético<sup>10</sup>.

A continuación, se presenta el caso de una preescolar femenina de 3 años con antecedente familiar de MEN 2 a quien se realizó estudio genético y se localizó la mutación familiar del protooncogen *RET* C634Y del exón 11. Esta paciente constituye la primera en Venezuela con valoración genética realizada de nuestro conocimiento. Se describen y se discuten las características del estudio genético, así como también el enfoque clínico y terapéutico.

## CASO CLÍNICO

Preescolar femenina de 3 años, natural y procedente del estado Guárico, derivada a nuestra consulta por antecedente familiar de padre con diagnóstico clínico de MEN 2. La paciente es producto de unión no consanguínea, 1era gestación de madre de 34 años sana, obtenida a término por cesárea segmentaria anterior, sin complicaciones perinatales.

Se encontraba asintomática y con pruebas complementarias negativas (Tabla I). A la exploración física presentó peso: 14 Kg (P10-25), Talla: 96,6 cm (P25) en buenas condiciones generales, armónica, sin evidencia de manifestaciones cutáneas o neuromas, tiroides de adecuado tamaño y consistencia, Tanner 1.

Se solicita determinación del protooncogen *RET* con hallazgos en el análisis de la secuencia de nucleótidos (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16) que nuestra paciente era positiva para una copia de una mutación asociada con MEN2 o cáncer familiar medular de tiroides (CFMT). La mutación detectada fue la p.C634Y, en la cual se encuentra sustituida la cisteína de la posición 634 de la proteína RET por tirosina. Es causada por un cambio G > A en el nucleótido c.1901 (c. 1901G > A) en el exón 11 del gen RET. Esta mutación se encuentra en uno de los puntos críticos de mutaciones asociadas con CFMT y MEN2A. El estudio fue realizado en The Quest Diagnostics Nichols Institute, California, Estados Unidos.

Como parte del plan de trabajo se indica realización de metanefrinas séricas y urinarias, calcitonina, ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y se refiere a servicio de cirugía para tiroidectomía profiláctica. Sin embargo, la madre decide no cumplir con la conducta quirúrgica indicada con abandono de la consulta manteniéndose en control durante 5 años con cirujano oncólogo tratante del padre, con solicitud de determinaciones periódicas de calcitonina no documentadas, referidas por madre “dentro de los límites normales”.

A los 11 años, por evidenciar bocio solicitan ecografía tiroidea, referida con evidencia de nódulo con “características de sospecha” según informe médico consignado por la madre. Por este motivo, indican la realización de tiroidectomía total más vaciamiento cervical central nivel VI con colocación de dren de Penrose, sin complicaciones aparentes. El hallazgo anatómopatológico reportó la presencia de Carcinoma medular multifocal en lóbulo derecho (LD) y lóbulo izquierdo (LI) con patrón de crecimiento sólido, trabecular y escasa formación tubular, con diferenciación oncocítica salpicada y degeneración quística, en tercio medio de cada lóbulo de 1,1 x 0,8 y 1,1 x 0,9 cm. Conteo mitótico: 1 x 2 mm. No se identifica necrosis tumoral, embolismo tumoral vascular sanguíneo, linfático ni infiltración perineural. No se observó infiltración a la cápsula. Patología asociada: Hiperplasia de células parafooliculares salpicadas en LI. Bordes de resección libres de neoplasia. Parénquima tímico con áreas de hemorragia reciente y 3 ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva inespecífica sin evidencia de metástasis (MT), concluyendo  $T_2N_0M_0$ .

Madre refiere control regular por oncología y endocrinología con determinaciones periódicas

de calcitonina refiriendo valores dentro del rango normal recibiendo tratamiento con levotiroxina a razón de 150 mcg/día. Adicional a ello, ecografía abdominal (2023) sin alteraciones; TAC de cuello sin contraste (2023) con presencia de adenopatías menores a 1 cm en zonas II a V de ambos hemicuellos, y en zonas IB y IA mayores de 1 cm. TAC de tórax sin contraste (2023) sin imágenes sugestivas de lesiones ni MT.

En 2024 indican rastreo con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) V-T99 (15 mCi) concluyendo negativo para enfermedad local, regional o a distancia. Posterior a dicho estudio solicitan calcitonina control no documentada con reporte de 38,1 pg/ml siendo referida nuevamente a nuestro centro para manejo multidisciplinario.

Paciente acude a los 13 años para reevaluación y seguimiento multidisciplinario por nuestro centro. Refiere 1 mes antes de la consulta la presencia de cansancio, astenia y fatiga muscular. Negaba parestesias, tetania y temblores, así como palpitaciones, diaforesis, cambios de peso o caída del cabello. Evacuaciones diarias referidas como normales, Bristol 2-3. Sueño nocturno normal. Menarquia en julio de 2024, ciclos referidos como regulares.

**Tabla I.** Evolución paraclínica.

|                             | <b>Inicio de control (2015)<br/>3 años</b> | <b>Reevaluación (2025)<br/>13 años</b> |
|-----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Calcitonina</b>          |                                            | 195 pg/ml (VR: 0-28)                   |
| <b>CEA</b>                  |                                            | 2,25 ng/ml (VR: 0-5)                   |
| <b>PTH</b>                  | 56,5 pg/ml (VR: 15-65)                     | 47,8 pg/ml (VR: 9,1-94)                |
| <b>Calcio</b>               | 9,4 mg/dl (VR: 8,5-10,5)                   | 8,9 mg/dl (VR: 8,5-10,5)               |
| <b>Fósforo</b>              | 4,8 mg/dl (VR: 2,7-4,5)                    | 4,35 mg/dl (VR: 2,7-4,5)               |
| <b>Magnesio</b>             |                                            | 1,8 mg/dl (VR: 1,3-2,5)                |
| <b>LDH</b>                  | 152 U/L (VR: 90-250)                       |                                        |
| <b>TSH</b>                  | 2,9 µUI/ml (VR: 0,4-5,5)                   | 3,25 µUI/ml (VR: 0,3-4,5)              |
| <b>T4 Libre</b>             | 1 ng/dl (VR: 0,9-2,6)                      | 1,4 ng/dl (VR: 0,9-1,68)               |
| <b>Cortisol am</b>          | 249,4 ng/ml (499-249,78)                   |                                        |
| <b>DHEA-S</b>               | 0,1 ng/ml (VR:0-0,5)                       |                                        |
| <b>Metanefrinas séricas</b> |                                            | 5,5 mg/dl (VR: 1,3-7)                  |

CEA: Antígeno carcino embrionario, PTH: Hormona paratiroidea, LDH: Lactato deshidrogenasa, TSH: Hormona estimulante de la tiroides, T4 Libre: Tiroxina, DHEA-S: Sulfato de deshidroepiandrosterona.

Padre fallecido hace 1 año asociado a complicaciones inherentes a patología de base por Mt pulmonares. Madre refiere hija de 3 años de edad producto de la misma unión familiar quien se encuentra actualmente asintomática. Se le indicó realizar a la brevedad determinación del Ret-Proto Oncogen, calcitonina, Ag carcinoembrionaria, las cuales a la fecha no ha consignado. Ver árbol genealógico (Fig 1).

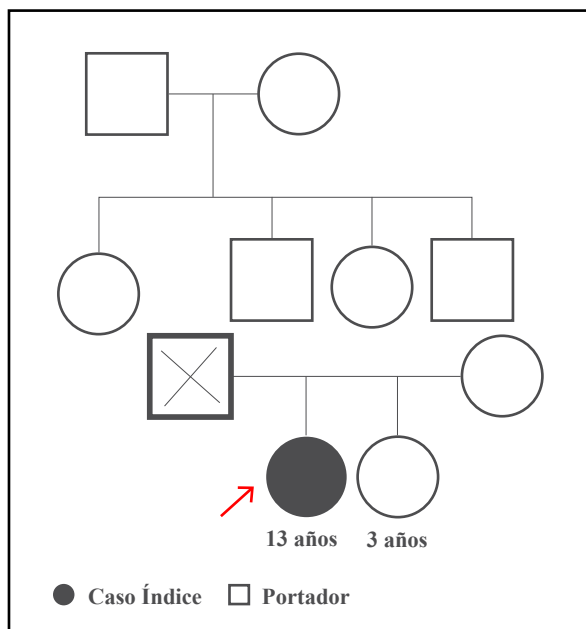


Fig. 1. Árbol genealógico.

En la evaluación clínica presenta TA 120/80 mmHg (P90-95), FC= 75 lpm, FR= 14 rpm. Talla: 154,5 cm (P25-50), Peso: 46,1 kg (P25-50), Brazada 159 cm. Brazada/Talla: 1, SS/SI: 0,9. Armónica, piel morena sin evidencia de neuromas o lesiones cutáneas, celda tiroidea vacía sin adenopatías palpables, Tanner V.

Se solicitó la determinación de Calcitonina, Antígeno carcino embrionario (CEA), Parathormona (PTH), calcio, fósforo, magnesio, metanefrinas séricas y ecografía tiroidea y se disminuyó la dosis de levotiroxina a 100 mcg/día por el hallazgo de valores de TSH en 0,2 mUI/ml.

La ecografía tiroidea reporta la ausencia de glándula tiroides y de adenopatías cervicales.

(Figuras 2 y 3). Trae pruebas tiroideas, PTH, calcio, fósforo, magnesio y metanefrinas séricas con resultados dentro del rango, sin embargo, llama la atención valores de calcitonina en 195 pg/ml. (Tabla I).

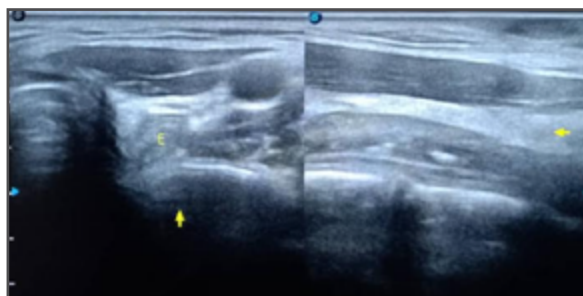


Fig. 2. Celda tiroidea izquierda.

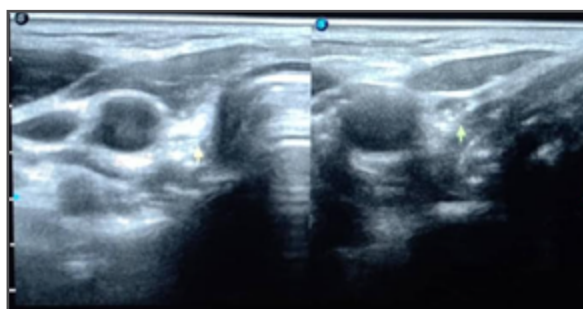
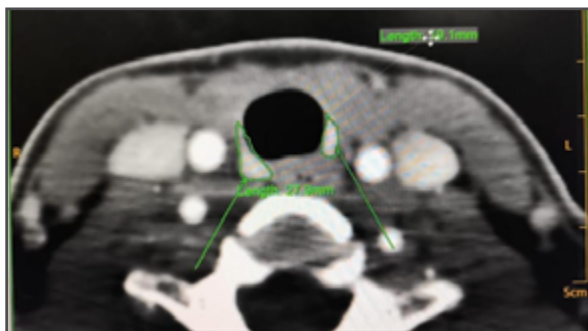


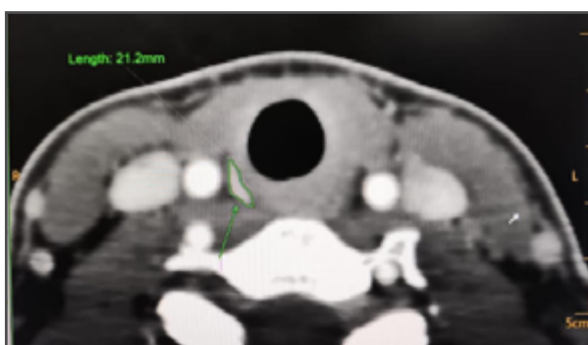
Fig. 3. Cervicollateral de celda tiroidea.

Ante valores elevados de calcitonina se solicitó nueva ecografía tiroidea con reporte de ausencia de glándula tiroides, así como adenopatías. A pesar de ecografías tiroideas sin hallazgos patológicos pero paciente con valores elevados de calcitonina se indica TAC con contraste de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis con evidencia en corte axial de cuello de imagen paratraqueal bilateral con realce post contraste sugestivo de tejido tiroideo remanente. (Figuras 4 y 5). Resto del estudio sin alteraciones.

En vista de hallazgos tomográficos se discute caso con medicina nuclear y oncología médica sugiriendo nuevo rastreo con Tecnecio-99 que permitirá esclarecer la presencia de enfermedad local, regional o a distancia para la toma de decisiones terapéuticas oportunas.



**Fig. 4.** TAC con contraste de cuello. Corte Axial con evidencia de imagen para traqueal bilateral. Imagen derecha: 27,3 mm, Imagen izquierda: 19,1 mm.



**Fig. 5.** TAC con contraste de cuello. Corte Axial con evidencia de imagen para traqueal derecha con realce post contraste homogéneo con medidas de 21,2 mm.

## DISCUSIÓN

El desarrollo de la genética molecular ha supuesto un gran avance para numerosas enfermedades hereditarias. Esto cobra especial relevancia en el caso del MEN tipo 2 por su asociación al CMT, cuyo tratamiento precoz constituye el paradigma de la prevención primaria del cáncer hereditario en seres humanos<sup>3</sup>.

Todos los pacientes con antecedentes familiares o personales de hiperplasia de células C, CMT o MEN2 deben realizarse un estudio genético para mutaciones en el protooncogén *RET*, idealmente antes del primer año de vida para MEN 2B y entre los 3 y los 5 años para MEN 2A<sup>11</sup>. En nuestro caso

el padre de la paciente tenía antecedente de MEN 2B sin embargo la misma fue referida a nuestra consulta a los 3 años en donde se solicitó de forma inmediata análisis genético para determinación de la presencia de la mutación del protooncogén *RET*.

La mutación detectada fue p.C634Y en el exón 11 del gen *RET*. Esta mutación se encuentra en uno de los puntos críticos de mutaciones asociadas con CFMT y MEN2A. Las mutaciones puntuales activadoras de la línea germinal del protooncogén *RET* están presentes en el 98% de los MEN 2A, 95% de los MEN 2 y en el 88% de los carcinomas medulares familiares<sup>12</sup>, coincidiendo esto con el evidenciado en el estudio molecular de nuestra paciente.

Estos hallazgos coinciden con los reportados ampliamente en la bibliografía tales como los estudios de Belli y col, donde se estudiaron 57 pacientes pertenecientes a 7 familias con el objeto de detectar la mutación familiar e identificar a los portadores asintomáticos. De los 57 pacientes, 32 se encontraban asintomáticos y 5 de estos eran pacientes pediátricos con un rango de edad de 5 a 15 años. En todas las familias evaluadas, resultaron 2 con MEN 2A y 5 con CMTF, identificándose la mutación del protooncogén *RET* en el exón 11, en la región que codifica para el dominio extracelular. La mutación en el residuo cisteína del codón 634 fue el hallazgo más frecuente comprendiendo a 6 de las 7 familias estudiadas<sup>12</sup>.

Otros estudios como la extensa revisión de Eng y col en la cual la mayoría de los casos presentaron la mutación en el codón 634 (85% de los MEN 2A y el 30% de los CMTF) coinciden con la paciente presentada<sup>13</sup>. Las mutaciones tipo transiciones (cambio de bases entre sí): G>A son características de MEN 2A y CMTF coincidiendo con el cambio de nucleótido en el estudio genético de nuestro caso.

Las mutaciones en el codón 634 (exón 11) son las que se encuentran con mayor frecuencia en las familias típicas de MEN 2A (87%)<sup>14</sup> pudiendo

sugerir que nuestra paciente corresponde a dicho grupo sin embargo actualmente únicamente ha manifestado el CMT de las 3 endocrinopatías clásicas (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario).

El CMT es la manifestación más precoz y la primera causa de muerte en pacientes con síndrome MEN 2. Aparece en el 100% de los casos, pero a edades variables según el tipo de mutación. Histológicamente, el CMT es un tumor de morfología variable, su apariencia microscópica es idéntica en los casos hereditarios y esporádicos; sin embargo, el CMT asociado a MEN2 aparece en edades más tempranas, suele ser multicéntrico y afectar a ambos lóbulos, además de asociar zonas de hiperplasia de células C que pueden estar presentes por todo el tejido tiroideo<sup>11</sup>, coincidiendo esto con el hallazgo anatomopatológico de nuestra paciente en donde describen un carcinoma medular multifocal en LD y LI así como hiperplasia de células foliculares salpicadas en LI.

La sensibilidad a la activación de *RET* es distinta en cada tejido, existiendo una fuerte correlación genotipo-fenotipo la cual, si bien es útil para el CMT, no predice con precisión el desarrollo de hiperparatiroidismo o feocromocitoma ni la edad de aparición de los mismos<sup>15</sup>. Aunque nuestra paciente no cumple los restantes criterios clínicos, es previsible que con los años acabe desarrollando dichas manifestaciones clínicas las cuales se tienden a presentar entre la segunda y tercera década de la vida, siendo indispensable un seguimiento clínico y paraclínico estrecho.

El feocromocitoma es más frecuente en aquellos pacientes con mutación 634<sup>6</sup>. Generalmente se presentan en la tercera o cuarta década de la vida, aunque en grupos de alto riesgo se han descrito casos entre 8 y 10 años<sup>16</sup>. Característicamente son bilaterales, no malignizan y no se encuentran en localizaciones extra adrenales. Este tipo de tumores son la primera manifestación de MEN en el 25% de los casos, es concomitante con el CMT en el 35% y posterior a este en el 40%<sup>6</sup>. La

paciente actualmente se encuentra clínicamente asintomática con paraclínicos controles negativos.

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se presenta en el 20-30% de los casos del síndrome MEN2A típico. Se diagnostica con mayor frecuencia en asociación con la mutación del exón 11, codón 634 del gen *RET*. Las manifestaciones clínicas del HPP en MEN 2 suelen ser leves y la edad pico de diagnóstico es después de la tercera década con una edad media de 33,7 años<sup>16,17</sup>. Nuestra paciente actualmente no ha presentado manifestaciones clínicas o paraclínicas sugestivas de HPP.

En las últimas guías internacionales para el manejo y seguimiento de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) se recogen 4 grupos en base a la correlación fenotipo-genotipo seguimiento y momento idóneo para tiroidectomía profiláctica. En el nivel A se encuentran las mutaciones en los exones 13, 14 y 15 principalmente, en el B las mutaciones del exón 10, en el C las del exón 11 (C634Y entre ellas) y en el D se agrupan las mutaciones específicas para MEN 2B (exón 16)<sup>18,19</sup>.

Para el nivel C, en el cual se clasifica a nuestra paciente, es considerado de alto riesgo y se debe comenzar el cribado del CMT con un examen físico anual, ecografía de cuello y calcitonina sérica a partir de los 3 años. Los niveles elevados de calcitonina deben motivar la cirugía. Sin niveles elevados de calcitonina, los pacientes deben someterse a tiroidectomía antes de los 5 años. Se recomienda la disección central del cuello en caso de presencia de ganglios linfáticos sospechosos. Las pruebas genéticas tardías, la tiroidectomía después de la edad recomendada y la calcitonina basal elevada se asocian a una mayor tasa de CMT<sup>16</sup>.

El objetivo de prevenir o curar el CMT antes de que se extienda, se contrapone a la necesidad de una terapia de sustitución de la hormona tiroidea de por vida para fomentar el crecimiento y desarrollo normales, así como el mayor riesgo de complicaciones en niños pequeños y lactantes,

en particular, el hipoparatiroidismo, influyendo esto en las decisiones paternas. En el caso presentado, la tiroidectomía no se hizo de forma profiláctica ya que dicho procedimiento quirúrgico no fue aceptado por los padres, los cuales mantuvieron a la paciente en observación decidiéndose planificar tiroidectomía total con vaciamiento de compartimiento central a los 11 años, 6 años por encima de los tiempos sugeridos en la bibliografía, y con la paciente ya con manifestaciones clínicas y hallazgos ecográficos patológicos.

Una gran serie de casos de Alemania de 167 niños y adolescentes menores de 18 años con mutaciones de la línea germinal *RET* que se sometieron a tiroidectomía profiláctica a una edad media de 6,8 años entre 1994 y 2017, encontró excelentes resultados. De los 149 pacientes con información de seguimiento (mediana de 72 meses), la tasa de curación bioquímica, definida como la normalización postoperatoria de los niveles elevados de calcitonina, fue del 99,1%<sup>16</sup>.

En los extensos estudios realizados en MEN 2B por Castinetti y col, una cohorte multicéntrica de 345 pacientes de los cuales 338 (98%) tuvieron tiroidectomía. Si bien no hubo una diferencia significativa con respecto a la supervivencia en relación a la tiroidectomía temprana o tardía si hubo una diferencia significativa en el estado de remisión entre los pacientes que se sometieron a tiroidectomía antes y después de 1 año de edad ( $p < 0,0001$ ). En aquellos sometidos antes del año de vida la remisión a largo plazo (es decir, nivel de calcitonina indetectable) fue en 15 pacientes (83%) de los 20 pacientes, en los otros 318 pacientes sometidos a tiroidectomía después de 1 año de edad, se obtuvo remisión bioquímica y estructural solo en 47 pacientes (15%)<sup>20</sup>. Si bien es conocido que el MEN 2B es la forma más grave y agresiva de la neoplasia de los MEN 2 con indicaciones más tempranas de la tiroidectomía profiláctica en comparación con el MEN 2A, dicho estudio es extrapolable a nuestro caso ya que pone en evidencia que la conducta quirúr-

gica precoz se asocia con una alta probabilidad de curación.

Tras la cirugía se deben hacer mediciones anuales de calcitonina basal. Las células C de la tiroides producen múltiples productos, entre ellos la hormona polipeptídica calcitonina y la glicoproteína antígeno carcinoembrionario (CEA). Tanto la calcitonina como el CEA tienen concentraciones séricas directamente relacionadas con la masa de células C, lo que los convierte en valiosos marcadores tumorales en pacientes con CMT<sup>16</sup>.

Las directrices revisadas de la ATA de 2015 recomiendan medir simultáneamente la calcitonina y el ACE, ya que la elevación simultánea de ambos marcadores indica progresión de la enfermedad. Los pacientes con calcitonina elevada  $> 150$  pg/mL deben someterse a pruebas de imagen que incluyan la evaluación de la sospecha de metástasis a distancia, como ecografía del cuello, TC torácica, RM o TC hepática con contraste, gammagrafía ósea y RM de la pelvis y el esqueleto axial<sup>19</sup>. Ante nuestro hallazgo de valores de calcitonina en 195 pg/mL se realizaron ecografías de cuello por dos especialistas distintos para evitar sesgos, coincidiendo ambos estudios sin evidencia de glándula tiroidea o adenopatías. Posterior a esto se realiza TAC de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste, con hallazgo de imagen en cuello paratraqueal bilateral que realiza posterior a la administración de contraste que no descarta la posibilidad de restos de tejido tiroideo.

En los pacientes con CMT post cirugía según la ATA<sup>19</sup> no está indicada la terapia de supresión tiroidea. A nuestra paciente le fueron indicadas dosis elevadas de levotiroxina con la finalidad de suprimir los valores de TSH hasta nuestra valoración, en donde, en vista del diagnóstico se disminuyeron las mismas con controles posteriores dentro del rango. Se sugiere el screening para descarte de feocromocitoma con determinación de metanefrinas y normetanefrinas libres en plasma o metanefrinas y normetanefrinas uri-

narias de 24 horas a partir de los 11 años en la categoría de alto riesgo. El seguimiento analítico para hiperparatiroidismo en pacientes con MEN 2A y CMFT se realiza en conjunto con el screening de feocromocitoma<sup>16</sup>. En nuestra paciente dicho screening se inició a los 13 años cuando reinicia control por nuestra consulta ya que los mismos no habían sido solicitados previamente.

Tradicionalmente se realizaba una monitorización de los niveles de calcitonina y el test de pentagastrina, asociando unos niveles elevados de aquella con hiperplasia de células C, indicando entonces la intervención. Actualmente se ha abandonado esta práctica debido al desarrollo de pruebas genéticas, así como la evidencia de la elevación de los niveles de calcitonina en pacientes que ya presentaban CMT metastásico<sup>3</sup>. Sin embargo, ante la imposibilidad actual de realizar el protooncogén *RET* a la hermana de la paciente, se solicitaron niveles de calcitonina y CAE como manejo preventivo hasta poder ser canalizado.

## CONCLUSIÓN

Las familias con antecedentes de síndromes de neoplasias endocrinas múltiples se han beneficiado enormemente de los avances en genética molecular de los últimos años, pudiendo realizarse un diagnóstico precoz de los casos índice. El momento de la tiroidectomía se basa en la mutación *RET* específica, así como en los niveles de calcitonina sérica basal o estimulada, los hallazgos ecográficos y la edad más temprana del diagnóstico de CMT en la familia. Un retraso en la misma se asocia con una mayor tasa de CMT y sus posibles MT, tal como es evidenciado en la paciente reportada. Tras la tiroidectomía, los pacientes deben someterse a vigilancia de por vida para detectar posibles recidivas, así como trastornos asociados, en función de su mutación. Ante niveles elevados de calcitonina se deben realizar estudios de imagen de extensión para identificación de una posible metástasis. La experiencia con esta paciente subraya la importancia de realizar una tiroidectomía pro-

filáctica antes de los 5 años de edad, lo que requiere una derivación a la consulta de endocrinología temprana así como el manejo multidisciplinario de esta patología.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer en la niñez y la adolescencia. Accesado: en Enero 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia>.
2. Ochoa-Carrillo FJ, Millán SV. Importancia del asesoramiento genético en familias con alta susceptibilidad a cáncer que serán sometidas a pruebas moleculares. Medigraphic.com 2006. Accesado: Enero 2025. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2006/cc062m.pdf>.
3. Gálves Aguilar I, Espino Aguilar R, Vargas de los Monteros MT, Trigo Sánchez I. Aportaciones de los estudios moleculares en el manejo de las neoplasias endocrinas múltiples en el niño. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014;5:48-53. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Oct.158.
4. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Ranchal Pérez P. Neoplasias endocrinas múltiples: 2 casos de diagnóstico familiar y espontáneo. Ann Pediatr (Barcelona, Spain) 2014;81:195-196. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.10.050
5. Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Multiple endocrine neoplasias type 4. StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Accesado Febrero 2025. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568728/>
6. Sánchez Sobrino P, Páramo Fernández C, Gil Gil P, Mantiñán Gil B, Pérez Pedrosa A, Palmeiro Carballeira R, García-Mayor RV. Fenotipo de la mutación C634Y del protooncogén RET en el MEN2A: a propósito de una familia. Endocrinol Nutr 2011;58:229-235. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.03.003
7. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. N Engl J Med 2003;349:1566-1568.
8. García F, Fung L, Torres L, Hernández E. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2b: un caso excepcional. Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14:162.
9. Hernández E, Corzo G, González M, García F, De Jesus Henriques L, De Oliveira-Gomes D, Rosales-Pereira KA, Iglesias-Fortes R, Dávila A, Erik L. Tumores neuroendocrinos múltiples tipo Insulinoma como primera manifestación de múltiple tipo 1. Med Interna (Caracas) 2021;37:22-25. Accesado: Febrero 2025. Disponible en: [https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_svmi/article/view/22644](https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_svmi/article/view/22644).
10. Sánchez Sobrino P, Páramo Fernández C, Gil Gil P, Mantiñán Gil B, Pérez Pedrosa A, Palmeiro Carballeira R, García-Mayor RV. Fenotipo de la mutación C634Y del protooncogén RET en el MEN2A: a propósito de una

- familia. *Endocrinol Nutr* 2011;58:229-235. Doi: 10.1016/j.endonu.2011.03.003
11. Roldán Pérez S, Cabello Laureano R, Fernández-Pineda I, Aspiazú Salinas D, Martínez Criado Y, De Agustín Asensio JC. Hallazgos histológicos y seguimiento clínico de pacientes con MEN 2 tras tiroidectomía profiláctica. *Cir Pediatr* 2012;25:159-162.
  12. Belli S, Storani ME, Dourisboure RJ, Podesta EJ, Solano AR. Estudio del protooncogen Ret en neoplasia endocrina multiple 2A y en carcinoma medular en tiroides familiar: Hallazgos clínico-patológicos en portadores asintomáticos. *Medicina (Buenos Aires)* 2023; 63:41-45.
  13. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, et al. The relationship between specific ret proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579.
  14. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol* 2012;2012:705036. doi: 10.1155/2012/705036.
  15. Martínez-Castillo MA, Medrano-Ortiz de Zárate ME, Valenzuela-Pérez A, Ruiz-Romero JA, Quijano-Castro FO, Salcedo M. Diagnóstico mutacional del gen RET y la medicina de precisión en México. *Gaceta Med Mex* 2022;158:160-166. Doi: 10.24875/gmm.22000052.
  16. Graves CE, Gosnell JE. Carcinoma medular de tiroides en niños. *Semin Pediatr Surg* 2020:150921. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150921.
  17. Alevizaki M, Saltiki K. Primary hyperparathyroidism in MEN2 Syndromes. *Recent results cancer res.* 2015;204:179-186. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5\_8.
  18. Gimm O. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm Res* 2001;28:103-130. doi: 10.1159/000061050. PMID: 11443849.
  19. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335.
  20. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, Else T, Dvorakova S, Ping Qi X, Elisei R, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:213-220. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X.

# HIDROCEFALIA EN PACIENTE CON PROLACTINOMA GIGANTE. REPORTE DE UN CASO.

*Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Elvia Cuauero, Ruth Mangupli, Jaime Krivoy, Elio Jauregui.*

Cátedra y Servicio de Neurocirugía, Sección de Neuroendocrinología, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 164-168. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2025.23.3.06>

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de una paciente con un tumor hipofisario gigante productor de prolactina que se manifestó clínicamente con hidrocefalia.

**Caso Clínico:** Mujer de 20 años que refirió el inicio de su enfermedad hace dos años, presentando un trastorno menstrual caracterizado por amenorrea. Por ello, acudió a un médico que le indicó tratamiento con anticonceptivos de implante subdérmico durante seis meses, el cual fue mal tolerado, presentando cefalea intensa con alteración de la visión periférica. Acudió a nuestro centro, donde se evidenció hidrocefalia con una lesión selar con extensión supraselar. Los valores de prolactina diluida fueron de 1130 ng/mL. Se inició tratamiento con cabergolina (dosis de 1,5 mg semanales), mostrando una sorprendente mejoría de la cefalea a las 24 horas, con reversión de los síntomas y desaparición tras un año de seguimiento.

**Conclusión:** La presencia de hidrocefalia en prolactinomas gigantes es extremadamente rara. En prolactinomas gigantes, incluso con trastornos visuales e hidrocefalia, se puede lograr una reducción del tamaño tumoral con un manejo farmacológico adecuado, donde el abordaje multidisciplinario es de vital importancia en estos casos.

**Palabras clave:** Hidrocefalia; macroadenoma gigante; prolactinoma.

## HYDROCEPHALUS IN A PATIENT WITH A GIANT PROLACTINOMA. CASE REPORT.

### ABSTRACT

**Objective:** To present a female patient with a giant prolactin-producing pituitary tumor that manifested clinically with hydrocephalus.

**Clinical Case:** 20-year-old female, who reported the onset of her current illness 2 years ago when she presented with a menstrual disorder characterized by amenorrhea. A doctor indicated treatment with subdermal implant-type contraceptives for 6 months, which was poorly tolerated, presenting severe headache, with alteration of peripheral vision, so he came to our center where Hydrocephalus was evident with a sellar lesion with suprasellar extension. Diluted prolactin values were 1130 ng/mL. Treatment with cabergoline was started (dose 1.5 mg per week), showing surprising improvement in the headache after 24 hours with reversal of the symptoms and disappearance after one year of follow-up.

**Conclusions:** The presence of hydrocephalus in giant prolactinoma is extremely rare. In giant prolactinomas, even in the presence of visual disorders and hydrocephalus, a reduction in tumor size can be achieved with appropriate pharmacological management, and a multidisciplinary approach is vital in these cases.

**Key words:** Hydrocephalus; giant macroadenoma; prolactinoma.

---

Artículo recibido en: julio 2025. Aceptado para publicación en: septiembre 2025.

Dirigir correspondencia a: Nafxiel Jesús Brito Núñez. Email: [nafxiel@gmail.com](mailto:nafxiel@gmail.com). ORCID: 0000-0003-1742-7273.

## INTRODUCCIÓN

Los prolactinomas gigantes son tumores poco frecuentes que representan solo del 2 al 3% de todos los tumores secretores de prolactina (PRL) y plantean desafíos diagnósticos y terapéuticos únicos<sup>1</sup>. Dentro de este grupo de prolactinomas gigantes, solo el 4% presenta hidrocefalia<sup>2</sup>. La definición debe limitarse a un prolactinoma de la glándula pituitaria con un diámetro de 40 mm o más, expansión extraselar significativa, una concentración muy alta de PRL (generalmente superior a 1000 µg/L) y ausencia de secreción concomitante de otra hormona hipofisaria<sup>3</sup>.

Los prolactinomas gigantes son más comunes en hombres jóvenes y de mediana edad que en mujeres, con una proporción hombre:mujer de aproximadamente 9:1<sup>4</sup>. Los síntomas endocrinos a menudo se presentan, pero se ignoran durante mucho tiempo, y el diagnóstico final se realiza cuando las complicaciones neurológicas se extienden ampliamente a las estructuras circundantes, causando parálisis de los nervios craneales, hidrocefalia, epilepsia del lóbulo temporal o exoftalmos<sup>3</sup>. El objetivo del presente caso es presentar a una paciente con prolactinoma gigante productor de prolactina, cuya presentación clínica fue hidrocefalia.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años, originaria de la localidad, quien relata el inicio de su enfermedad actual hace 2 años, presentando trastorno menstrual caracterizado por amenorrea. Por ello, acudió al médico, quien le prescribió tratamiento con anticonceptivo de implante subdérmico durante 6 meses, el cual fue mal tolerado, presentando cefalea intensa y opresiva concomitante con hemianopsia bitemporal.

Acudió a nuestro centro asistencial donde fue evaluada y se le indicó un estudio de imagen, donde se evidenció hidrocefalia obstructiva con una lesión ocupante de espacio (LOE) selar con extensión supraselar. Fue evaluada por neurocirugía en conjunto con la sección

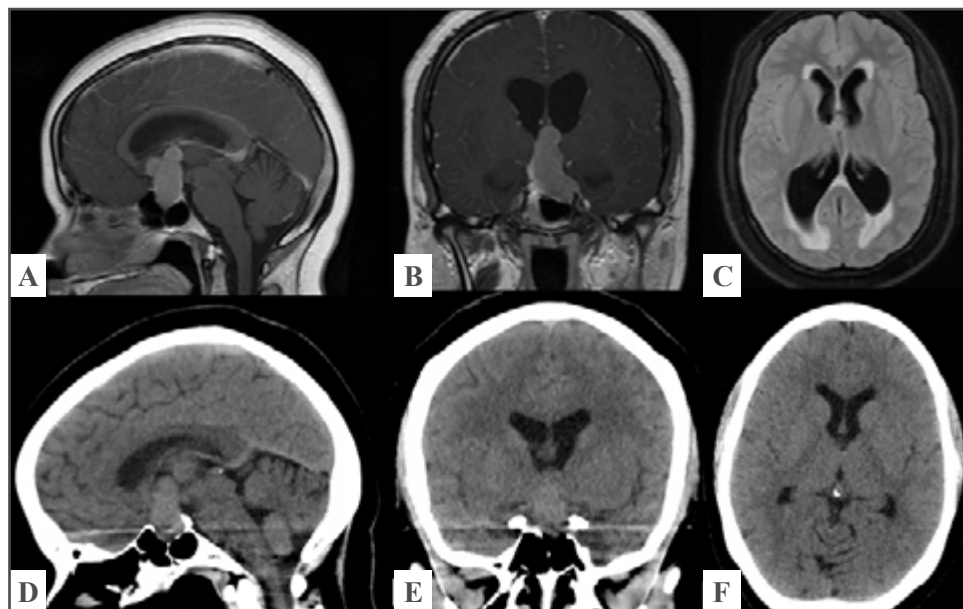
de neuroendocrinología del Hospital Universitario de Caracas. Allí, se analizó el caso clínico. Se sugirió la toma de muestras de laboratorio (análisis hormonales) e iniciar cabergolina oral 0,5 mg tres veces por semana. Entre sus antecedentes personales se incluyen amenorrea y el uso de un implante anticonceptivo subdérmico, retirado un año antes de la evaluación.

**Examen físico al ingreso:** La paciente presenta fascies álgida, hemianopsia bilateral, diplopía, paresia del VI par craneal derecho, fotofobia y misofonía. **Resonancia magnética de región selar:** se observa lesión de aspecto sólido en región selar con bordes lobulados con extensión supraselar (Figura 1A), isointensa en T1, con obstrucción de ambos agujeros de Monro (1B), produciendo ensanchamiento de ventrículos laterales con edema transependimario (1C), abraza la arteria carótida interna derecha, porción intracavernosa, dimensiones 41 mm de alto por 30 mm de ancho y 25 mm anteroposterior, clasificación de Knosp grado 3. Los valores de prolactina se encontraron elevados en el rango tumoral dado de 1130 ng/mL (Valores de referencia en mujeres 4,75-23,10); el resto de las hormonas de la glándula pituitaria fueron normales.

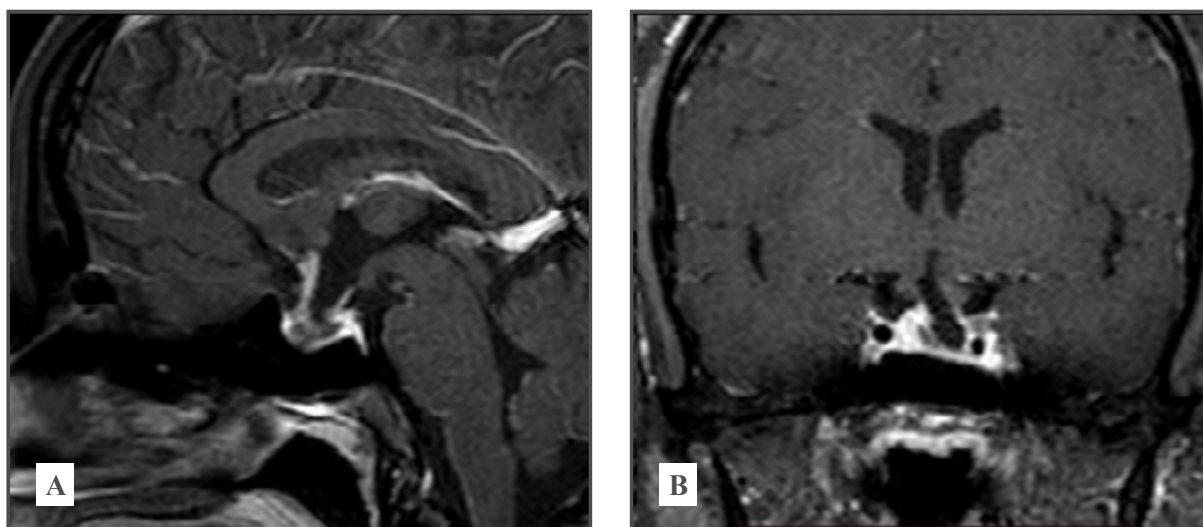
**Diagnóstico:** *Síndrome de Hipertensión Intracraneal:* Hidrocefalia biventricular obstructiva debido a un LOE extraaxial en la región selar con extensión supraselar, denominado adenoma hipofisario gigante productor de prolactina (macroprolactinoma). Al tratarse de una urgencia neuroquirúrgica, se sugirió la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. El paciente fue ingresado y el caso se discutió en un equipo multidisciplinario. Considerando que la primera opción terapéutica para los prolactinomas, independientemente del tamaño del tumor, son los agonistas dopaminérgicos, se propuso una prueba terapéutica con cabergolina, 0,5 mg tres veces a la semana y observación estrecha. Después de 24 horas, se observó una excelente respuesta clínica y neurológica, con reversión de la respuesta, que posteriormente se corroboró con una reducción del tamaño del tumor (1C-F)

y una disminución de los niveles de prolactina. Después de un año de tratamiento con cabergolina, los niveles de prolactina se normalizaron y se observó la ausencia de la lesión en el control

imagenológico (Figura 2). La paciente se encuentra actualmente en seguimiento por el servicio de neuroendocrinología.



**Fig. 1. Imágenes de resonancia magnética selar:** 1A.- Corte sagital potenciado en T1 con contraste: LOE selar con extensión supraselar, lobulado, que ocluye el foramen de Monroe bilateral, como se observa en el corte coronal (Fig. 1B). 1C.- Se observa oclusión y dilatación del sistema ventricular con edema transependimario en la secuencia FLAIR. Imagen tomográfica un mes después del tratamiento con cabergolina: se observa la reducción del tamaño tumoral con permeabilidad del foramen de Monroe y normalización del tamaño ventricular. (Fig. 1D-F).



**Fig. 2. Imagen ponderada en T1 con contraste.** Obsérvese el líquido que ocupa la lesión.

## DISCUSIÓN:

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más comunes; los microprolactinomas son más frecuentes en mujeres y los macroprolactinomas en hombres. Los prolactinomas gigantes invasivos se definen como: 1) tamaño tumoral mayor de 4 cm de diámetro; 2) prolactina sérica de  $>1000$  ng/mL; y 3) efecto de masa o sintomatología inducida por hiperprolactinemia. El tratamiento del prolactinoma gigante invasivo suele comprender un enfoque multimodal de tratamiento médico e intervención quirúrgica<sup>5</sup>. La hidrocefalia es una complicación poco frecuente de esta patología como se evidenció en una revisión sistemática de prolactinomas gigantes<sup>3</sup>.

En el presente caso la paciente inició su cuadro hace dos años con amenorrea, un síntoma común de hiperprolactinemia. Sin embargo, se le prescribieron anticonceptivos de implante subdérmico, los cuales no solo fueron ineficaces para su condición subyacente, sino que probablemente enmascararon o retrasaron la identificación de la verdadera causa de sus síntomas al atribuir la amenorrea al método anticonceptivo. Posteriormente, desarrolló cefalea intensa y opresiva con hemianopsia bitemporal, lo que indica compresión del quiasma óptico, un signo clásico de tumores hipofisarios de gran tamaño<sup>1,2,6</sup>. La resonancia magnética (RM) confirmó la presencia de una lesión ocupante de espacio (LOE) selar con extensión supraselar, que causaba hidrocefalia obstructiva debido al bloqueo de los agujeros de Monro. Esta hidrocefalia es la responsable de los síntomas de hipertensión intracraneal como la cefalea y la fascies álgida, y en casos severos, puede ser una emergencia neuroquirúrgica.

La primera opción de tratamiento es farmacológica y debe instaurarse rápidamente para evitar complicaciones (hipertensión intracraneal causada por hidrocefalia, que constituye una urgencia neuroquirúrgica)<sup>3,7</sup> y otras como infertilidad, hipogonadismo y osteoporosis<sup>8-10</sup>. La

terapia con agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina, es la primera línea de tratamiento para los prolactinomas debido a su eficacia para normalizar los niveles séricos de prolactina y reducir el tamaño del tumor<sup>11,12</sup>. El uso de agonistas dopaminérgicos se basa en que son capaces de unirse a los receptores de dopamina tipo 2 (D2DR, por sus siglas en inglés), que son receptores acoplados a proteína G, que al activarse producen un efecto de supresión en la secreción de prolactina en las células lactotrofas hipofisarias<sup>13</sup>. Existen dos agonistas dopaminérgicos principales en la práctica clínica que son bromocriptina y cabergolina, siendo la cabergolina el fármaco de elección; existen otros como pergolida, quinagolida y la lisurida, que se usan con menos frecuencia o ya no están disponibles<sup>13,14</sup>.

Inicialmente, dado el cuadro de hidrocefalia obstructiva y la consideración de una urgencia neuroquirúrgica, se sugirió la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. Sin embargo, la discusión en el equipo multidisciplinario fue vital. A pesar del gran tamaño del tumor, la primera opción terapéutica para los prolactinomas, independientemente de su tamaño, son los agonistas dopaminérgicos, por lo que se decidió iniciar una prueba terapéutica con cabergolina oral (0,5 mg tres veces por semana), con observación estrecha. La respuesta fue "excelente" y rápida, observándose reversión de los síntomas clínicos y neurológicos en 24 horas, por lo que se contemporizó el acto quirúrgico y se mantuvo la conducta expectante con el agonista dopaminérgico. Este es un hallazgo muy importante, ya que demuestra la alta sensibilidad de los prolactinomas a la cabergolina, incluso en casos gigantes con compromiso neurológico severo. Este comportamiento es similar a lo informado en la literatura donde la cabergolina se recomienda encarecidamente como el tratamiento de elección para los prolactinomas de cualquier tamaño, dada la mayor eficacia comprobada tanto en la normalización de PRL como en la reducción del tumor, hasta en un 95% de los casos<sup>13</sup>.

Después de un año de tratamiento, los resultados fueron aún más impresionantes: los niveles de prolactina se normalizaron y la lesión tumoral fue prácticamente indetectable en el control imagenológico. En un estudio reciente de 84 pacientes con prolactinomas gigantes en Suecia se detectó solo 2% con hidrocefalia; además demostraron que tras un seguimiento de 9 años, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos fue eficaz y suficiente como monoterapia en la mayoría de los pacientes, y los agonistas dopaminérgicos pudieron retirarse en 2 pacientes. Una cuarta parte de los pacientes necesitó tratamiento adicional, principalmente cirugía, y 2 de 84 tuvieron un curso tumoral agresivo que requirió quimioterapia. La disminución de la PRL y del tamaño del tumor después del primer año de tratamiento predijo la respuesta combinada a largo plazo. El estudio enfatiza la heterogeneidad de estos tumores y sugiere que la respuesta al tratamiento después de 1 año puede ser útil para identificar a los pacientes que necesitan un seguimiento más cuidadoso y, en algunos casos, tratamiento adicional<sup>8</sup>.

## CONCLUSIÓN

La presencia de hidrocefalia en el prolactinoma gigante es extremadamente rara y se ha considerado una emergencia neuroquirúrgica. En los prolactinomas gigantes, incluso con alteraciones visuales e hidrocefalia, se puede lograr una reducción del tamaño del tumor con el tratamiento farmacológico adecuado, la vigilancia estrecha y el trabajo en equipo multidisciplinario, fundamental en estos casos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Espinosa E, Popovic V, Glezer A, Bronstein MD, Mercado M. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2016;19:429-436. Doi: 10.1007/s11102-016-0723-4.
- Billion L, Verleye A, De Block Ch, Van de Heyning P, De Herdt C. Giant prolactinomas, a detailed analysis of 196 adult cases. *Pituitary* 2023;26:529-537. Doi: 10.1007/s11102-023-01337-0.
- Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R213-227. Doi: 10.1530/EJE-14-0013.
- Dzialach L, Sobolewska J, Zak Z, Respondek W, Witek P. Prolactin-secreting pituitary adenomas: male-specific differences in pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1338345. Doi: 10.3389/fendo.2024.1338345.
- Alkhaibary A, Alharbi A, Khairy S. Invasive giant prolactinoma. *World Neurosurg* 2024;181:21-22. Doi: 10.1016/j.wneu.2023.10.025.
- Yano S, Hide T, Shinojima N. Efficacy and complications of endoscopic skull base surgery for giant pituitary adenomas. *World Neurosurg* 2017;99:533-542. Doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.068.
- Mayo Clinic. Hidrocefalia 2022. Consultado el 14 de septiembre de 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hydrocephalus/symptoms-causes/syc-20373604>.
- Himonakos C, Burman P, Borg H, Dahlqvist P, Engström BE, Ekman B, Emilsson L, Olsson DS, Ragnarsson O, Wahlberg J, et al. Long-term follow-up of 84 patients with giant prolactinomas - A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e1506-e1514. Doi: 10.1210/clinem/dgad393.
- Romijn JA. Chapter 13 - Hyperprolactinemia and prolactinoma. In: *Handbook of Clinical Neurology* 2014;124:185-195. Doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00013-7.
- Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci* 2015;22:1562-1567. Doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.058.
- Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci* 2015;22:1568-1574. Doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.059.
- Tulloch KJ, Dodin P, Tremblay-Racine F, Elwood C, Money D, Boucoiran I. Cabergoline: a review of its use in the inhibition of lactation for women living with HIV. *J Int AIDS Soc* 2019;22:e25322. Doi: 10.1002/jia2.25322.
- Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the patient with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:2400-2423. Doi: 10.1210/clinem/dgad174.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288. Doi: 10.1210/jc.2010-1692.

## Índice acumulado 2025

**Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(1): 1-41.**

### **CONTENIDO:**

#### **Editorial**

**DESAFÍOS EN EL MANEJO DE LA DIABETES EN VENEZUELA.**

Marcos M. Lima-Martínez. Pág: 5-6.

#### **Revisión**

**SALUD CARDIOMETABÓLICA EN VENEZUELA: IMPACTO DE LA CRISIS HUMANITARIA EN LA CARGA DE ENFERMEDAD Y FACTORES DE RIESGO.**

Juan P. González-Rivas. Pág: 7-15.

#### **Originales**

**DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN PACIENTES CON DIABETES. FACTORES ASOCIADOS AL PROCESO DIAGNÓSTICO.**

Cristhofer Montañez, Alba J. Salas Paredes, Roald Gómez-Pérez. Pág: 16-25.

**APOPLEJÍA HIPOFISARIA: EXPERIENCIA EN UNA SERIE DE CASOS DE UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL EN VENEZUELA.**

Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Elvia Cuauro, Elio Jauregui, Francisco Caballero, Daniel Jaspe, Ruth Mangupli, Jaime Krivoy. Pág: 26-32.

#### **Caso Clínico**

**SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2, UNA ENTIDAD CLÍNICA POCO FRECUENTE E INFRADIAGNOSTICADA. A PROPÓSITO DE UN CASO.**

Ayrton A. Braca, Laura M. Villena, Yusmary El Kantar. Pág: 33-39.

**Instrucciones a los autores.** Pág: 40-41.

---

**Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 42-114.**

### **CONTENIDO:**

#### **Editorial**

**LA FRAGILIDAD: UN RIESGO POTENCIAL NO EVALUADO.**

Alba J. Salas Paredes. Pág: 46-47.

#### **Revisiones**

**CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO, INSULINORRESISTENCIA, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 48-54.

**INFLAMACIÓN E INSULINORRESISTENCIA EN TEJIDOS INSULINO-DEPENDIENTES.**

Andreina Fernández-Ramírez, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil.  
Pág: 55-62.

**Originales**

**PERFIL DE COMPETENCIA PROFESIONAL DEL ENDOCRINÓLOGO EN VENEZUELA: ESTUDIO DELPHI.**

Liliana Fung, Mario Patiño, Mariela Paoli, Tulio López, Roald Gómez, Tanit Huerfano. Pág: 63-75.

**EFFECTOS DE LA DAPAGLIFLOZINA EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA MÁS ALLÁ DEL CONTROL GLUCÉMICO.**

Maryury Vínces Majojo, Alba J. Salas Paredes, Mariela Paoli, Karla B. Molina Pérez, José Gustavo Salas Duran.  
Pág: 76-87.

**Caso Clínico**

**TRATAMIENTO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE.**

Ana Carolina Hidalgo Valera, Yajaira Briceño, Maryury Vínces, Ayrton Braca Escalona. Pág: 88-93.

**Resúmenes presentados en el XXVI Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dra. María Cristina de Blanco”. Caracas, marzo 2025.** Pág: 94-111.

**Instrucciones a los autores.** Pág: 112-114.

---

**Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 115-174.**

**CONTENIDO:**

**Editorial**

**DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO. UNA ENFERMEDAD DIFERENTE.**

Joalice Villalobos. Pág: 119-121.

**Revisión**

**DIABETES MELLITUS Y SU IMPACTO EN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.**

Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.  
Pág: 122-132.

**Originales**

**DIABETES MELLITUS INSULINOPÉNICA VINCULADA A SARS-COV-2: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REPORTE DE CASOS.**

Jesús A. Martínez-Torres, Manuel A. Gil-Bustillos, Nathaly D. Parra-Suniaga, Alexandra M. Peña-Nava, Naydelin M. Zambrano-Pirela. Pág: 133-141.

**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS CON NEOPLASIAS SÓLIDAS, ANTES Y DURANTE LA QUIMIOTERAPIA.**

Nolis Camacho, María Piñango, Mariela Paoli, Frances Stock, Sofía Alvarado, Rafael Santiago, Rosanna Cicchetti, María Hernández. Pág: 142-153.

## **Casos Clínicos**

### **NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2: INTEGRACIÓN DE LA MEDICINA MOLECULAR EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE.**

Elizabeth Gazzotti, María Esperanza Velásquez, Néstor Villegas, Rocelyn Palma. Pág: 154-163.

### **HIDROCEFALIA EN PACIENTE CON PROLACTINOMA GIGANTE. REPORTE DE UN CASO.**

Nafxiel Jesús Brito-Núñez, Elvia Cuauro, Ruth Mangupli, Jaime Krivoy, Elio Jauregui. Pág: 164-168.

**Índice acumulado.** Pág: 169-171.

**Instrucciones a los autores.** Pág: 172-174.

## Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indizada 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 (artículos especiales), resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

**Primera página:** Título del artículo: Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, correo electrónico y número ORCID (Open Researcher and Contributor ID) del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. Título corto.

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

**Editorial:** No lleva resumen. Se trata de una breve actualización o reflexión de algún tema en particular. Debe contener un máximo de 3 páginas y 10 referencias bibliográficas.

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

**Artículo original:** Se recomienda una extensión máxima de 15 páginas. **Resumen:** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. **Introducción:** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. **Materiales y Métodos:** Señalar diseño del trabajo, sujetos, 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:** Incorporar solamente las tablas y figuras que son relevantes para la comprensión del trabajo, máximo de 10 entre tablas y figuras. No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras. **Discusión y conclusiones:** Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

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

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

**Cartas al editor:** Textos cortos en referencia a artículos anteriores 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 carta y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido

publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran pertinente y la misma será publicada.

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

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

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

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

**Referencias bibliográficas:** Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición, siguiendo los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas (<http://www.ICMJE.org>). Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus/MEDLINE: List of Journals Indexed que se incluye todos los años en el número de enero del Index Medicus, también disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

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

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

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

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

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

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

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

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

## PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

## PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación 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 correspondencia, 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.