

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

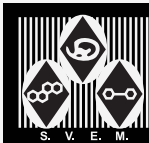
Volumen 23, número 2: mayo - agosto 2025. ISSN:1690-3110



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

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



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. *Clinica de Estudios Cardiometa bólicos 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.

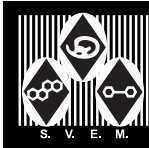
INDIZACIÓN Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

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

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

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

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



Contenido

Editorial

- LA FRAGILIDAD: UN RIESGO POTENCIAL NO EVALUADO.** 46
Alba J. Salas Paredes.

Revisiones

- CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO, INSULINORRESISTENCIA, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.** 48
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.
- INFLAMACIÓN E INSULINORRESISTENCIA EN TEJIDOS INSULINO-DEPENDIENTES.** 55
Andreina Fernández-Ramírez, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil.

Originales

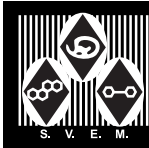
- PERFIL DE COMPETENCIA PROFESIONAL DEL ENDOCRINÓLOGO EN VENEZUELA: ESTUDIO DELPHI.** 63
Liliana Fung, Mario Patiño, Mariela Paoli, Tulio López, Roald Gómez, Tanit Huerfano.
- EFFECTOS DE LA DAPAGLIFLOZINA EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA MÁS ALLÁ DEL CONTROL GLUCÉMICO.** 76
Maryury Vinces Majoyo, Alba J. Salas Paredes, Mariela Paoli, Karla B. Molina Pérez, José Gustavo Salas Duran.

Caso Clínico

- TRATAMIENTO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE.** 88
Ana Carolina Hidalgo Valera, Yajaira Briceño, Maryury Vinces, Ayrton Braca Escalona.

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

- Instrucciones a los autores.** 112



Contents

Editorial

- FRAGILITY: AN UNEVALUATED POTENTIAL RISK.** 46
Alba J. Salas Paredes.

Reviews

- MESENCHYMAL STEM CELLS DERIVED FROM ADIPOSE TISSUE IN INSULIN RESISTANCE, OBESITY, AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.** 48
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.
- INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE IN INSULIN-DEPENDENT TISSUES.** 55
Andreina Fernández-Ramírez, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

- PROFESSIONAL COMPETENCY PROFILE OF THE ENDOCRINOLOGIST IN VENEZUELA: DELPHI STUDIO.** 63
Liliana Fung, Mario Patiño, Mariela Paoli, Tulio López, Roald Gómez, Tanit Huerfano.
- EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN ON DIABETIC KIDNEY DISEASE BEYOND GLYCEMIC CONTROL.** 76
Maryury Vinces Majoyo, Alba J. Salas Paredes, Mariela Paoli, Karla B. Molina Pérez, José Gustavo Salas Duran.

Clinical Case

- TREATMENT OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA, A RARE PATHOLOGY SUMMARY.** 88
Ana Carolina Hidalgo Valera, Yajaira Briceño, Maryury Vinces, Ayrton Braca Escalona.

- Abstracts presented at the XXVI Venezuelan Congress of Endocrinology and Metabolism “Dra. Dra. María Cristina de Blanco”. Caracas, march 2025.** 94

- Instructions to authors.** 112

LA FRAGILIDAD: UN RIESGO POTENCIAL NO EVALUADO.

Alba J. Salas Paredes.

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 46-47.

El término «frágil» proviene del francés «frêle», que significa «de poca resistencia», y del latín «fragilis», que significa «fácil de romper»¹. Su concepto se ha descrito de diversas maneras, y su definición sigue siendo controvertida. Seis importantes sociedades científicas internacionales respaldaron la definición de fragilidad como "un síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por una disminución de la fuerza, la resistencia y la función fisiológica, que aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia y/o muerte"². Su prevalencia aumenta con la edad y es frecuente relacionarla con senectud y edad avanzada, pero esta no es el equivalente de la edad cronológica sino más bien de la edad biológica.

La vulnerabilidad de esta condición, ha sido ampliamente investigada³, y se caracteriza por un estado proinflamatorio asociado a cambios hormonales, función mitocondrial reducida, factores nutricionales que pueden producir cambios a nivel celular y del sistema orgánico con respuestas homeostáticas deterioradas⁴.

El manejo clínico de esta población es de vital importancia, y muchas veces en consulta es ignorado, ya que no se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica; si bien no es una enfermedad en sí misma, los pacientes con fragilidad corren el riesgo de presentar consecuencias negativas para la salud, como dependencia, discapacidad, caídas, deterioro cognitivo, entre otros^{4,5}. Esta condición se ha asociado de forma significativa e independiente con el aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa con o sin enfermedad cardiovascular⁶.

Por todas estas repercusiones sobre la salud, en los últimos años ha aumentado el interés en las implicaciones clínicas de la fragilidad, sobre todo considerando que esta fragilidad también se describe como una entidad dinámica y cambiante, capaz de mejorar o empeorar con el tiempo, y aunque progresa gradualmente con la edad, su reversión es común⁷. Se reconoce cada vez más que la evaluación de la fragilidad tiene el potencial de aportar información pronóstica valiosa para fundamentar la toma de decisiones⁸.

La fragilidad comparte algunas características con la multimorbilidad y la discapacidad, sin embargo, no debe confundirse con ellas. En algunos casos pueden estar relacionadas. Existe una falta de consenso sobre qué herramienta de evaluación utilizar y en qué contexto; se han descrito más de 60 instrumentos para evaluarla⁹. Muchos de estos instrumentos pueden ser engorrosos, algunos se centran en aspectos físicos y biológicos, mientras que otros se centran de forma más integral en los dominios físico, psicológico y social⁹, pero solo dos de estas herramientas tienen el mayor respaldo y aceptación en la investigación como son el fenotipo de fragilidad⁵ y el índice de fragilidad basado en el déficit¹⁰.

El modelo del fenotipo de fragilidad propuesto por Fried y sus colegas, se basa en cinco signos/síntomas: pérdida de peso no intencional, fatiga, debilidad, velocidad de la marcha y actividad física reducida o ausente⁴; por otro lado, el denominado modelo de fragilidad de "acumulación de déficits relacionada con la edad", se basa en el concepto de que el en-

Artículo recibido en: mayo 2025. Aceptado para publicación en: junio 2025.
Dirigir correspondencia a: Alba J. Salas Paredes. Email: albapa1@hotmail.com

vejecimiento es un proceso continuo que se relaciona con la degeneración biológica, no cronológica, de la acumulación de déficits de rendimiento en múltiples dominios junto con la presencia de comorbilidades de alto riesgo, su aplicación práctica da origen al Índice de Fragilidad¹⁰.

Si la fragilidad es el principal factor predictivo de discapacidad, dependencia y mortalidad, es imperativa su detección y diagnóstico ya que proporciona información útil para orientar la toma de decisiones sobre la estrategia de tratamiento de cualquier patología.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no presenta conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-737. Doi: 10.1093/gerona/62.7.731.
- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-397. Doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American geriatrics Society/National Institute on Aging Research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, et al, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263.
- Adabag S, Vo TN, Langsetmo L, Schousboe JT, Cawthon PM, Stone KL, Shikany JM, Taylor BC, Ensrud KE. Frailty as a risk factor for cardiovascular versus noncardiovascular mortality in older men: results from the MrOS Sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008974. doi: 10.1161/JAHA.118.008974.
- Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* 2019;394:1365-1375. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6.
- Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, Pahor M, Satterfield S, Brach JS, Studenski SA, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-2026. doi: 10.1001/jama.295.17.2018.
- Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 2016;26:53-61. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.003.
- Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001;1:323-336. doi: 10.1100/tsw.2001.58.

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

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 48-54.

RESUMEN

Las células mesenquimales troncales que se derivan del tejido adiposo son células madres adultas con capacidades multipotentes. Tiene funciones particulares como la homeostasis, la renovación y reparación celular del tejido adiposo. La obesidad está relacionada con enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus porque altera la composición y estructura del tejido adiposo, lo que provoca un entorno pro-inflamatorio, disfunción endocrina/metabólica, pérdida de la sensibilidad a la insulina y estrés oxidativo. La insulinoresistencia y la disminución de la secreción de insulina son características de la diabetes mellitus de tipo 2. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia tienen un impacto en las propiedades angiogénicas, adipogénicas, osteogénicas e inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales generadas a partir del tejido adiposo. Esto lleva a condiciones pro-inflamatorias, atrayendo células inmunitarias inflamatorias, lo que contribuye a la disfunción del tejido adiposo. La comprensión de la contribución de estas células puede aclarar su papel en la patogénesis de patologías relacionadas con su disfunción. El objetivo de esta revisión fue evaluar la función de las células mesenquimales troncales derivadas del tejido adiposo en la insulinoresistencia, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras claves: Células mesenquimales troncales; insulinoresistencia; obesidad; diabetes mellitus tipo 2.

MESENCHYMAL STEM CELLS DERIVED FROM ADIPOSE TISSUE IN INSULIN RESISTANCE, OBESITY, AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells derived from adipose tissue are adult stem cells with multipotent capabilities. They have particular functions such as homeostasis, cell renewal and repair of adipose tissue. Obesity is related to cardiovascular disease and diabetes mellitus because it alters the composition and structure of adipose tissue, resulting in a pro-inflammatory environment, endocrine/metabolic dysfunction, loss of insulin sensitivity and oxidative stress. Insulin resistance and decreased insulin secretion are characteristics of type 2 diabetes mellitus. Hyperglycemia and hyperinsulinemia impact the angiogenic, adipogenic, osteogenic and immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells generated from adipose tissue. This leads to pro-inflammatory conditions, attracting inflammatory immune cells, which contributes to adipose tissue dysfunction. Understanding the contribution of these cells may clarify their role in the pathogenesis of pathologies related to their dysfunction. The aim of this review was to evaluate the role of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in insulin resistance, obesity and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Mesenchymal stem cells; insulin resistance; obesity; diabetes mellitus type 2.

Artículo recibido en: junio 2024. Aceptado para publicación en: enero 2025.

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

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como la acumulación patológica o excesiva de grasa que supone riesgos para la salud. Es secundaria al desequilibrio entre ingesta y gasto de energía del cuerpo¹. Además, está estrechamente relacionada con factores ambientales como ingesta de alimentos de alto contenido calórico y estilo de vida sedentaria. La obesidad es un factor de riesgo para enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares².

La DM2 es una pandemia global, especialmente en el mundo desarrollado. En 2016, la OMS informó que cerca del 9% de la población mundial estaba diagnosticada con DM2 y aproximadamente la mitad de las personas desconocen su diagnóstico. Por otra parte, la obesidad es el factor de riesgo modificable más importante en la prevención de la DM2, por lo que investigaciones recientes han estudiado el papel del tejido adiposo (TA) en el desarrollo de la DM2³.

El TA es el sitio de almacenamiento principal de energía en los humanos⁴. La obesidad y la DM2 aparecen como resultado de la disfunción del TA. Además, las funciones endocrinas e inmunitarias afectan el metabolismo de los carbohidratos, la sensibilidad a la insulina y promueven tanto la insulinoresistencia como la inflamación local y sistémica^{5,6}. La acumulación de grasa en depósitos anatómicos específicos es un determinante clave en las complicaciones clínicas de la obesidad y otras enfermedades metabólicas. Hasta la fecha, se ha propuesto que las células mesenquimales troncales (CMT) derivadas del TA desempeñan un papel clave en las diferentes funciones fisiopatológicas de cada depósito mediante la modulación de la expresión génica del sitio de depósito y su potencial adipogénico e inmunomodulador^{6,7}.

La comprensión de la contribución de las CMT específicas de cada depósito de TA puede ayudar a comprender su papel en la patogénesis tanto de la DM2 como de la obesidad. Por lo tanto, el

objetivo de esta revisión es evaluar la función de las células mesenquimales troncales del tejido adiposo en la insulinoresistencia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

FRACCIONES CELULARES DEL TEJIDO ADIPOSO.

El TA consta de dos fracciones celulares: adipocitos maduros y células vasculares estromales ó fracción vascular estromal. Luego del proceso de digestión enzimática del TA y la centrifugación, los adipocitos flotan mientras que las células de la fracción vascular estromal precipitan⁸⁻¹².

La fracción vascular estromal del TA es heterogénea y puede dividirse en 2 grupos: porción hematopoyética y porción estromal¹². La porción hematopoyética incluye células que expresan CD45, e incluyen linfocitos (células *natural killer*, células T ayudadoras y reguladoras y células B), eosinófilos, neutrófilos, progenitores hematopoyéticos, mastocitos y macrófagos. El porcentaje de macrófagos puede variar dependiendo de las condiciones fisiopatológicas. Por ejemplo, el TA de sujetos obesos presenta mayor infiltración de monocitos / macrófagos¹¹⁻¹⁴.

La fracción vascular estromal está formada por células mesenquimales y endoteliales asociadas a los vasos sanguíneos. Todas estas células son negativas para el marcador panhematopoyético CD45. Hasta la fecha se han identificado cuatro sub-poblaciones celulares en la porción vascular estromal¹⁴:

- Pericitos y CMT (CD146+/CD34-/CD31-);
- Adipocitos/preadipocitos (CD146-/CD34+/CD31-);
- Células progenitoras endoteliales (CD31+/CD34+);
- Células endoteliales maduras (CD31+/CD34+).

En el TA, las CMT producen precursores endoteliales y pre-adipocitos, que posteriormente se diferencian en células endoteliales y adipocitos,

respectivamente. De esta manera, las CMT derivadas del TA pueden mantener o aumentar el número de adipocitos al modular la capacidad de almacenamiento de lípidos, así como su capacidad de homeostasis y/o regeneración mediante la adipogénesis. El cultivo de una porción vascular estromal produce células caracterizadas por la expresión de marcadores mesenquimales CD44, CD73, CD90 y CD105, pero negativos para CD45 y CD31¹⁵⁻¹⁷.

Las CMT pueden diferenciarse *in vitro* en células maduras de origen mesodérmico, como adipocitos, osteoblastos y condrocitos. Además, pueden promover directamente la adipogénesis mediante la diferenciación al interactuar con células endoteliales e inducir la formación de vasos sanguíneos o por secreción de factores angiogénicos, como factor de crecimiento vascular-endotelial, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento plaquetario¹⁸⁻²⁰.

El potencial angiogénico de las CMT derivadas de TA puede tener objetivos terapéuticos, ya que secretan mediadores químicos con actividad paracrina (citosina y factores de crecimiento), que estimulan la supervivencia / proliferación celular local, angiogénesis, diferenciación local de las CMT y supresión de la apoptosis. Además, el trasplante de estas células puede inhibir la respuesta linfocitaria mixta, y su baja inmunogenicidad garantiza su seguridad en trasplantes alogénicos como parte de la terapia regenerativa celular. En definitiva, sus efectos tróficos contribuyen a los procesos de homeostasis del TA, renovación celular, reparación tisular y equilibrio inmunogénico de los tejidos¹⁸⁻²⁰.

CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO Y OBESIDAD.

Estudios experimentales demuestran que la obesidad tiene efectos sobre la diferenciación de las CMT derivadas del TA. El índice de masa corporal alto presenta una correlación inversa con la expresión de ARN mensajero de la fosfatasa

alcalina y una menor actividad osteogénica en estudios *in vitro*²¹⁻²⁴. Otros estudios con CMT derivadas de TA subcutánea y visceral mostraban menor probabilidad de diferenciarse en líneas celulares osteogénicas comparado con aquellas aisladas en individuos no obesos²⁵. Estas observaciones indican que la diferenciación osteogénica está alterada en la obesidad, lo que es consistente con diferentes estudios que demuestran que el proceso de reparación ósea y consolidación de fracturas está afectado en sujetos obesos.

Los resultados con relación a la diferenciación adipogénica de las CMT en la obesidad son mixtos. Las células de individuos obesos tienen menor capacidad para diferenciarse en adipocitos, acumular lípidos intracelulares y expresión génica en estudios *in vitro* comparados con sujetos de peso normal^{26,27}. Además, el estado pro-inflamatorio del TA en sujetos obesos puede ser la causa de la alteración de la diferenciación adipocitaria²⁸. Las citosinas pro-inflamatorias son anti-adipogénicas y es posible que el trasplante de CMT de sujetos obesos tenga "memoria" de inhibición de la diferenciación en el ambiente inflamatorio *in vivo*, la cual puede observarse como la alteración de la adipogénesis *in vitro*.

Los macrófagos pro-inflamatorios cultivados *in vitro* producen factores que alteran la capacidad de adipogénesis de las CMT. Además, existe evidencia de correlación negativa entre la capacidad adipogénica de estas células en la obesidad y la activación de genes pro-inflamatorios^{11,29}. No obstante, algunos estudios señalan que las CMT de sujetos obesos mostraban mayor expresión de genes adipogénicos, lo que sugiere que son elementos activos en el proceso de adipogénesis. Otro estudio demostró que las CMT aisladas de un modelo experimental de cerdos obesos con dietas altas en grasas tenían mayor potencial adipogénico comparado con animales magros en fases iniciales de la obesidad¹¹. Las discrepancias sobre los efectos de la inflamación en el potencial adipogénico entre estos estudios pueden deberse a diferencias en

métodos de aislamiento de las células y métodos de evaluación de la adipogénesis.

El potencial pro-angiogénico de las CMT también está alterado en la obesidad. Las células de personas obesas tienen mayor expresión del factor anti-angiogénico trombospondina comparado con aquellas de individuos no obesos. Además, muestran menor capacidad para formar estructuras capilares. Por otra parte, las vesículas extracelulares mostraron valores inferiores de factores relacionados con la angiogénesis y, por lo tanto, un menor potencial angiogénico²⁹.

La obesidad también altera las propiedades inmunomoduladoras de las CMT y su capacidad para producir sustancias inmunomoduladoras^{30,31}. En pacientes con obesidad mórbida, las CMT secretan altas concentraciones de citosinas pro-inflamatorias interleucina (IL)-6 e IL-8³². Estos hallazgos son consistentes con estudios que muestran que las células de sujetos obesos presentan activación de genes de sustancias pro-inflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8, IL-10 y proteína quimiotáctica de monocitos 1 comparada con cultivos de sujetos no obesos. Además del aumento de la expresión de marcadores inflamatorios, las células de los sujetos obesos tienen mayor capacidad de migración y fagocitosis. El trasplante de estas células en individuos obesos muestra una disminución de la capacidad de activar los macrófagos M2 (macrófagos de vía alternativa) e inhibir la proliferación de linfocitos³³. Por lo tanto, los factores pro-inflamatorios alteran en forma directa el potencial de diferenciación y alteran la capacidad regenerativa de las CMT^{30,31}.

La obesidad también afecta a la capacidad proliferativa de las CMT. Las células de pacientes obesos son más susceptibles al proceso de apoptosis que las obtenidas de sujetos con peso normal. Entre las alteraciones moleculares producidas por la obesidad está el deterioro de la proliferación y viabilidad celular, asociado a desestabilización genómica y desregulación de las proteínas que controlan tanto el crecimiento como la senescencia celular. También es evidente

la alteración de la actividad de la telomerasa, lo que conduce al acortamiento de los telómeros³⁴.

Estos hallazgos sugieren que la obesidad modifica la funcionalidad de las CMT, promoviendo una respuesta pro-inflamatoria. La inflamación, a su vez, disminuye la capacidad adipogénica, lo que se traduce en una reducción de la generación de nuevos adipocitos en los diferentes depósitos de TA, llevando a la acumulación de depósitos de grasa ectópica. En general, la evidencia sugiere que las CMT son reguladoras clave de la respuesta inmunitaria en sujetos obesos.

CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DEL TEJIDO ADIPOSO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La DM2 es una enfermedad compleja caracterizada por un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa, a causa de la incapacidad de las células B pancreáticas de producir insulina o la incapacidad de los tejidos periféricos para poder utilizar la insulina de manera adecuada³⁵. La patogenia de la DM2 está asociada a inflamación crónica sistémica de bajo grado. Un balance energético positivo conduce inicialmente al aumento hipertrófico del TA, provocando el desequilibrio entre citosinas pro- y anti-inflamatorias, lo cual contribuye a la infiltración de células inmunitarias en el TA. Posteriormente, tanto las citosinas pro-inflamatorias como las quimosinas son liberadas al torrente sanguíneo, afectando varios tejidos y células, incluidas las células del TA, hepáticas y musculares, lo cual lleva a la aparición de insulinoresistencia³⁶.

Varios estudios han demostrado que la capacidad adipogénica y osteogénica de las CMT está disminuida en pacientes con diagnóstico de DM2^{37,38}. Uno de esos estudios encontró que las células de sujetos con DM2 tienen menos expresión de genes adipogénicos comparados con individuos sin diabetes³⁷. Estos cambios pueden deberse a que las vesículas intracelulares de las CMT transportan y liberan proteínas, ácidos nucleicos como ARN mensajeros y pequeños ARN reguladores no codificantes, en

particular microARN, que tienen la capacidad de inducir efectos pleiotrópicos en las células diana³⁸. Los microARN, incluidos miR-17-5p, miR-24-3p y miR-145-5p, desempeñan un papel clave en la patogénesis de la DM2 al modificar la capacidad funcional y proliferativa de las células β pancreáticas, llevando al aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulinoresistencia, a través de las vías de la fosfoinositida-3-quinasa / ACT-serina/treonina quinasa³⁹. Alguna evidencia indica que la diferenciación y la proliferación de las CMT están alteradas en pacientes con DM2, caracterizado por aumento en la expresión de los marcadores pluripotentes Sox-2 y Oct-4⁴⁰. Además, estas células muestran menor expresión de las proteínas de membrana CD73, CD90 y CD105⁴¹.

La osteogénesis, como la adipogénesis de las CMT, son interdependientes, debido a la interacción entre los factores de transcripción RUNX2 (principal regulador de la osteogénesis) y el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (principal regulador de la adipogénesis); es posible que la supresión de la adipogénesis pueda ser consecuencia de la activación de la osteogénesis en sujetos con DM2. Sin embargo, los datos sobre este potencial osteogénico son contradictorios. Por ejemplo, existe evidencia de diferenciación osteoblástica de las CMT en individuos con DM2 más rápida que en el grupo de voluntarios sanos⁴². Un estudio demostró que las células obtenidas del TA subcutáneo de la región abdominal de sujetos con DM2 presentan mayor potencial de osteogénesis (aumento de la expresión de los genes BGLAP, SPP1, ALP) comparado con sujetos sanos⁴³. No obstante, los resultados de estudios experimentales indican disminución de la diferenciación osteogénica (disminución de la expresión de los genes Notch1, Hes1, Hey1, Runx2 y Opn) en células obtenidas de pacientes con DM2^{44,45}.

Por lo tanto, la insulinoresistencia en sujetos con diagnóstico de DM2 afecta la diferenciación de las CMT, probablemente conduciendo al aumento del potencial osteogénico y disminución del potencial adipogénico, lo que conduciría

a formación de depósitos de grasa ectópica y aumento de la severidad de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Las CMT derivadas del TA parecen tener un papel central en la patogénesis de la obesidad y la DM2. El ambiente inflamatorio crónico es parcialmente responsable de su disfunción, ya que las citosinas pro-inflamatorias tienen efectos negativos sobre la proliferación, activación y capacidad regenerativa. Además, otros eventos celulares que ocurren en el TA, como reprogramación metabólica, estrés oxidativo e hipoxia, desencadenan cambios en la expresión y actividad de genes específicos, inducción de la apoptosis y alteración de la actividad inmunomoduladora en sujetos obesos o con diagnóstico de DM2.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piché ME, Tcherno A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126:1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
2. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
3. Adnan M, Aasim M. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in adult population of Pakistan: A meta-analysis of prospective cross-sectional surveys. *Ann Glob Health* 2020;86:7. doi: 10.5334/aogh.2679.
4. Silva KR, Baptista LS. Adipose-derived stromal/stem cells from different adipose depots in obesity development. *World J Stem Cells* 2019;11:147-166. doi: 10.4252/wjsc.v11.i3.147.
5. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;205:194-208. doi: 10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x.
6. Haczeyni F, Bell-Anderson KS, Farrell GC. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obes Rev* 2018;19:406-420. doi: 10.1111/obr.12646.
7. Khunti K, Chudasama YV, Gregg EW, Kamkuemah M, Misra S, Suls J, Venkateshmurthy NS, Valabhji J. Diabetes

- and multiple long-term conditions: A review of our current global health challenge. *Diabetes Care* 2023;46:2092-2101. doi: 10.2337/dci23-0035.
8. Cuciureanu M, Carata u CC, Gabrielian L, Frăsinaru OE, Checheri ă LE, Trandafir LM, Stanciu GD, Szilagyí A, Pogonea I, Bordeianu G, et al. 360-degree perspectives on obesity. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1119. doi: 10.3390/medicina59061119.
 9. Meehan EV, Wang K. Interleukin-17 family cytokines in metabolic disorders and cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13:1643. doi: 10.3390/genes13091643.
 10. Agareva M, Stafeev I, Michurina S, Sklyanik I, Shestakova E, Ratner E, Hu X, Menshikov M, Shestakova M, Parfyonova Y. Type 2 diabetes mellitus facilitates shift of adipose-derived stem cells ex vivo differentiation toward osteogenesis among patients with obesity. *Life (Basel)* 2022;12:688. doi: 10.3390/life12050688.
 11. Grun LK, Maurmann RM, Scholl JN, Fogaça ME, Schmitz CRR, Dias CK, Gasparotto J, Padoin AV, Mottin CC, Klamt F, et al. Obesity drives adipose-derived stem cells into a senescent and dysfunctional phenotype associated with P38MAPK/NF-KB axis. *Immun Ageing* 2023;20:51. doi: 10.1186/s12979-023-00378-0.
 12. Szukiewicz D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. *Int J Mol Sci* 2023;24:9818. doi: 10.3390/ijms24129818.
 13. Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Biosci Rep* 2023;43:BSR20220200. doi: 10.1042/BSR20220200.
 14. Zenić L, Polančec D, Hudetz D, Jeleč Z, Rod E, Vidović D, Starešinić M, Sabalić S, Vrdoljak T, Petrović T, et al. Medicinal signaling cells niche in stromal vascular fraction from lipoaspirate and microfragmented counterpart. *Croat Med J* 2022;63:265-272. doi: 10.3325/cmj.2022.63.265.
 15. Wonski BT, Patel B, Tepper DG, Siddiqui A, Kabbani LS, Lam MT. Adipose-derived stem cells significantly increases collagen level and fiber maturity in patient-specific biological engineered blood vessels. *PLoS One* 2023;18:e0291766. doi: 10.1371/journal.pone.0291766.
 16. Tajali R, Eidi A, Tafti HA, Pazouki A, Kamarul T, Sharifi AM. Transplantation of adipose derived stem cells in diabetes mellitus: limitations and achievements. *J Diabetes Metab Disord* 2023;22:1039-1052. doi: 10.1007/s40200-023-01280-8.
 17. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, Kasalkova NS, Svorcik V, Kolska Z, Motarjemi H, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review. *Biotechnol Adv* 2018;36:1111-1126. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011.
 18. Mohamed-Ahmed S, Yassin MA, Rashad A, Espedal H, Idris SB, Finne-Wistrand A, Mustafa K, Vindenes H, Fristad I. Comparison of bone regenerative capacity of donor-matched human adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res* 2021;383:1061-1075. doi: 10.1007/s00441-020-03315-5.
 19. Dubey NK, Mishra VK, Dubey R, Deng YH, Tsai FC, Deng WP. Revisiting the advances in isolation, characterization and secretome of adipose-derived stromal/stem cells. *Int J Mol Sci* 2018;19:2200. doi: 10.3390/ijms19082200.
 20. Krawczenko A, Klimczak A. Adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells and their contribution to angiogenic processes in tissue regeneration. *Int J Mol Sci* 2022;23:2425. doi: 10.3390/ijms23052425.
 21. Palacios-Marin I, Serra D, Jimenez-Chillarón J, Herrero L, Todorčević M. Adipose tissue dynamics: Cellular and lipid turnover in health and disease. *Nutrients* 2023;15:3968. doi: 10.3390/nu15183968.
 22. AlZaim I, de Rooij LPMH, Sheikh BN, Börgeson E, Kalucka J. The evolving functions of the vasculature in regulating adipose tissue biology in health and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19:691-707. doi: 10.1038/s41574-023-00893-6.
 23. Cheng HY, Anggelia MR, Lin CH, Wei FC. Toward transplantation tolerance with adipose tissue-derived therapeutics. *Front Immunol* 2023;14:1111813. doi: 10.3389/fimmu.2023.1111813.
 24. Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, Tucker HA, Chiu ES, Rowan BG. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol* 2013;14:34. doi: 10.1186/1471-2121-14-34.
 25. Oliva-Olivera W, Leiva Gea A, Lhamyani S, Coín-Aragüez L, Alcaide Torres J, Bernal-López MR, García-Luna PP, Morales Conde S, Fernández-Veledo S, El Bekay R, et al. Differences in the osteogenic differentiation capacity of omental adipose-derived stem cells in obese patients with and without metabolic syndrome. *Endocrinology* 2015;156:4492-4501. doi: 10.1210/en.2015-1413.
 26. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, Woelk L, Fan H, Logan DW, Schürmann A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell* 2017;20:771-784.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.02.009.
 27. Wu CL, Diekman BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1079-87. doi: 10.1038/ijo.2012.171.
 28. Han X, Li W, He X, Lu X, Zhang Y, Li Y, Bi G, Ma X, Huang X, Bai R, et al. Blockade of TGF-β signalling alleviates human adipose stem cell senescence induced by native ECM in obesity visceral white adipose tissue. *Stem Cell Res Ther* 2023;14:291. doi: 10.1186/s13287-023-03525-y.
 29. Lopes Alves DV, Claudio-da-Silva C, Souza MCA, Pinho RT, da Silva WS, Sousa-Vasconcelos PS, Borojevic R, Nogueira CM, Dutra HDS, Takiya CM, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells from ex-morbidly obese individuals instruct macrophages towards a M2-like profile in vitro. *Int J Stem Cells* 2023;16:425-437. doi: 10.15283/ijsc22172.

30. Oñate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Ybarra J, Díez-Caballero A, Ballesta-López C, Moscatiello F, Herrero J, Badimon L. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J* 2012;26:4327-36. doi: 10.1096/fj.12-207217.
31. Togliatto G, Dentelli P, Gili M, Gallo S, Deregibus C, Biglieri E, Iavello A, Santini E, Rossi C, Solini A, et al. Obesity reduces the pro-angiogenic potential of adipose tissue stem cell-derived extracellular vesicles (EVs) by impairing miR-126 content: impact on clinical applications. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:102-11. doi: 10.1038/ijo.2015.123.
32. Silva KR, Liechocki S, Carneiro JR, Claudio-da-Silva C, Maya-Monteiro CM, Borojevic R, Baptista LS. Stromal-vascular fraction content and adipose stem cell behavior are altered in morbid obese and post bariatric surgery obese women. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:72. doi: 10.1186/s13287-015-0029-x.
33. Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Ejarque M, Fradera R, Roche K, Nuñez-Roa C, Vendrell J, Fernández-Veledo S. Obesity and type 2 diabetes alters the immune properties of human adipose derived stem cells. *Stem Cells* 2016;34:2559-2573. doi: 10.1002/stem.2429.
34. Pérez LM, de Lucas B, Lunyak VV, Gálvez BG. Adipose stem cells from obese patients show specific differences in the metabolic regulators vitamin D and Gas5. *Mol Genet Metab Rep* 2017;12:51-56. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.008.
35. Forray AI, Coman MA, Simonescu-Colan R, Mazga AI, Chereche RM, Borzan CM. The global burden of type 2 diabetes attributable to dietary risks: insights from the global burden of disease study 2019. *Nutrients* 2023;15:4613. doi: 10.3390/nu15214613.
36. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol* 2019;89:e12747. doi: 10.1111/sji.12747.
37. van Tienen FH, van der Kallen CJ, Lindsey PJ, Wanders RJ, van Greevenbroek MM, Smeets HJ. Preadipocytes of type 2 diabetes subjects display an intrinsic gene expression profile of decreased differentiation capacity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:1154-64. doi: 10.1038/ijo.2010.275.
38. Ge Q, Zhang H, Hou J, Wan L, Cheng W, Wang X, Dong D, Chen C, Xia J, Guo J, et al. VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms. *Mol Med Rep* 2018;17:1667-1675. doi: 10.3892/mmr.2017.8059.
39. Ishiy CSRA, Ormanji MS, Maquigussa E, Ribeiro RS, da Silva Novaes A, Boim MA. Comparison of the effects of mesenchymal stem cells with their extracellular vesicles on the treatment of kidney damage induced by chronic renal artery stenosis. *Stem Cells Int* 2020;2020:8814574. doi: 10.1155/2020/8814574.
40. Wang Q, Wang X, Feng Y. Chitosan hydrogel as tissue engineering scaffolds for vascular regeneration applications. *Gels* 2023;9:373. doi: 10.3390/gels9050373.
41. Skubis-Sikora A, Sikora B, Witkowska A, Mazurek U, Gola J. Osteogenesis of adipose-derived stem cells from patients with glucose metabolism disorders. *Mol Med* 2020;26:67. doi: 10.1186/s10020-020-00192-0.
42. Madonna R, Renna FV, Cellini C, Cotellesse R, Picardi N, Francomano F, Innocenti P, De Caterina R. Age-dependent impairment of number and angiogenic potential of adipose tissue-derived progenitor cells. *Eur J Clin Invest* 2011;41:126-33. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02384.x.
43. Dzhoyashvili NA, Efimenko AY, Kochegura TN, Kalinina NI, Koptelova NV, Sukhareva OY, Shestakova MV, Akchurin RS, Tkachuk VA, Parfyonova YV. Disturbed angiogenic activity of adipose-derived stromal cells obtained from patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *J Transl Med* 2014;12:337. doi: 10.1186/s12967-014-0337-4.
44. Rauch A, Haakonsson AK, Madsen JGS, Larsen M, Forss I, Madsen MR, Van Hauwaert EL, Wivie C, Jespersen RS, Tencerova M, et al. Osteogenesis depends on commissioning of a network of stem cell transcription factors that act as repressors of adipogenesis. *Nat Genet* 2019;51:716-727. doi: 10.1038/s41588-019-0359-1.
45. Wang L, Liu T, Liang R, Wang G, Liu Y, Zou J, Liu N, Zhang B, Liu Y, Ding X, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate β cell dysfunction of human type 2 diabetic islets by reversing β cell dedifferentiation. *EBioMedicine* 2020;51:102615. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.102615.

INFLAMACIÓN E INSULINORRESISTENCIA EN TEJIDOS INSULINO-DEPENDIENTES.

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 55-62.

RESUMEN

En la vida moderna, caracterizada por dietas elevadas en carbohidratos y grasas y bajos niveles de actividad física, se ha fomentado la obesidad a nivel mundial, lo que no solo tiene repercusiones en la estética y calidad de vida, sino que también induce una inflamación crónica. Esta inflamación juega un papel crucial en la progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Afecta directamente al páncreas, perjudicando la función de las células beta, que son responsables de la producción de insulina. Asimismo, la inflamación se extiende al hígado y al tejido muscular esquelético, contribuyendo a la resistencia a la insulina, lo que dificulta la capacidad del organismo para utilizar eficazmente esta hormona vital. La activación de vías proinflamatorias y el estrés oxidativo agravan la situación al promover una producción constante de citoquinas proinflamatorias que perpetúan este estado y alteran la sensibilidad a la insulina en varios tejidos. La inflamación crónica podría ser un factor clave en la insulinoresistencia y en el surgimiento de complicaciones metabólicas. El objetivo de esta revisión fue investigar los mecanismos moleculares en la interacción entre inflamación e insulinoresistencia en tejidos dependientes de la insulina.

Palabras claves: Inflamación; insulinoresistencia; diabetes mellitus tipo 2; obesidad.

INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE IN INSULIN-DEPENDENT TISSUES.

ABSTRACT

In modern life, characterized by diets high in carbohydrates and fats and low levels of physical activity, obesity has been promoted worldwide, which not only has repercussions on aesthetics and quality of life but also induces chronic inflammation. This inflammation plays a crucial role in the progression to type 2 diabetes mellitus and its complications. It directly affects the pancreas, impairing the function of beta cells, which are responsible for insulin production. Likewise, inflammation spreads to the liver and skeletal muscle tissue, contributing to insulin resistance, which hinders the body's ability to effectively utilize this vital hormone. Activation of proinflammatory pathways and oxidative stress exacerbate the situation by promoting a constant production of proinflammatory cytokines that perpetuate this state and alter insulin sensitivity in various tissues. Chronic inflammation could be a key factor in insulin resistance and in the emergence of metabolic complications. The aim of the review was to investigate the molecular mechanisms in the interaction between inflammation and insulin resistance in insulin-dependent tissues.

Keywords: Inflammation; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; obesity.

Artículo recibido en: noviembre 2024. Aceptado para publicación en: abril 2025.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El estilo de vida moderno, caracterizado por una dieta rica en carbohidratos y grasas y un bajo nivel de actividad física, promueve la obesidad. Esta condición, a su vez, induce una inflamación subclínica de bajo grado^{1,2}. La evidencia clínica y experimental sugiere que esta inflamación crónica desempeña un papel central en la transición de la obesidad a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones, como la nefropatía diabética y la enfermedad hepática grasa no alcohólica³⁻⁵. Si bien la relación entre la inflamación y la DM2 es clara, aún persisten interrogantes sobre los mecanismos moleculares subyacentes. En particular, se desconoce si la inflamación es causa o consecuencia de la DM2, y cómo interactúan las diferentes células del sistema inmunitario en este proceso^{6,7}.

El reconocimiento del papel del sistema inmunitario en la patogénesis de la DM2 sigue un patrón común en la ciencia: tras el descubrimiento fundamental de la inflamación como factor clave en la insulino-resistencia (IR), se generó gran expectativa sobre el potencial terapéutico de los antiinflamatorios, sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos con estos fármacos fueron decepcionantes, frenando el desarrollo de estrategias antiinflamatorias para tratar la DM2⁸. Estos resultados inesperados plantearon interrogantes sobre la complejidad de la interacción entre inflamación y metabolismo, y subrayaron la necesidad de enfoques más específicos y personalizados. Resolver estas cuestiones es fundamental para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para la DM2. El objetivo de esta revisión fue investigar los mecanismos moleculares en la interacción entre inflamación e IR en tejidos insulino-dependientes.

INFLAMACIÓN Y TEJIDOS INSULINO-DEPENDIENTES.

La obesidad induce cambios significativos en la fisiología de los tejidos insulino-dependientes, como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, a través de alteraciones moleculares en

las células inmunes. En este contexto, la acumulación de tejido adiposo lleva a la polarización de macrófagos hacia un estado proinflamatorio, que libera citoquinas inflamatorias. Estas sustancias afectan la sensibilidad a la insulina en los tejidos, promoviendo la resistencia a la insulina, una condición crítica en el desarrollo de la DM2. El estado inflamatorio que se desarrolla a nivel celular y molecular forma un ciclo autoalimentado. La inflamación desempeña un papel crucial en la alteración del funcionamiento de las células inmunes de los tejidos insulino-dependientes, como el páncreas, el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (figura 1). La inflamación crónica afecta directamente la función de los tejidos insulino-dependientes, aumentando la probabilidad de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares⁶⁻⁸.

Páncreas.

El páncreas, como órgano productor de insulina, es el foco central en el estudio de la DM2. Además de la inflamación sistémica asociada a la obesidad y la DM2, se observa una inflamación local en el páncreas caracterizada por el reclutamiento de monocitos desde la circulación y la activación de los macrófagos residentes en los islotes de Langerhans^{9,10}. Los ácidos grasos libres, abundantes en condiciones de obesidad e hiperlipidemia, actúan como señales de alerta al unirse a receptores tipo Toll 4, que desencadenan una cascada de señalización que promueven la expresión de quimiocinas y la atracción de diversas células inmunitarias, incluyendo monocitos, linfocitos B CD20+, linfocitos T CD8+ y células linfoides innatas¹¹⁻¹³. Esta infiltración inmunitaria y la consiguiente producción de mediadores inflamatorios crean un microambiente hostil en los islotes, sometiendo a las células beta a un estrés crónico que contribuye a la progresión de la DM2.

El análisis de los mecanismos intracelulares de acción de la interleucina (IL)-1 β sobre las células de los islotes pancreáticos revela una predominancia de las clásicas vías de señalización proinflamatoria. Tanto la activación de los receptores tipo Toll como la acción directa de la IL-1 β convergen en la vía de factor nuclear

potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB), estimulando la producción de diversas citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa [FNTα]), perpetuando así el proceso inflamatorio por mecanismos autocrinos y paracrinos¹⁹. Además, el estrés del retículo endoplásmico, común en condiciones de hiperinsulinemia, puede activar NF-κB, amplificando aún más la respuesta inflamatoria²⁰. Paralelamente, la activación de la vía de las cinasas C-Jun N-terminal (JNK1/2), inducida por las citoquinas proinflamatorias o por el estrés del retículo endoplásmico, contribuye a la disfunción de las células β al inhibir la señalización de insulina a través de la fosforilación del sustrato de receptor de insulina-1/2 y la supresión de la vía de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), esencial para la síntesis y secreción de insulina²¹. Finalmente, el IL-1β induce la expresión de sintasa inducible de óxido nítrico, lo que eleva las concentraciones

de óxido nítrico, un potente mediador inflamatorio que altera la función mitocondrial, aumenta la producción de especies reactivas del oxígeno y contribuye a la apoptosis de las células β^{22,23}.

Hígado.

La interacción entre la IR y la inflamación adquiere especial relevancia en el contexto del hígado, órgano central en la regulación del metabolismo sistémico. Además de su función metabólica, el hígado desempeña un papel inmunológico crucial, neutralizando toxinas y patógenos²⁴. Su papel en la interconexión entre el metabolismo de carbohidratos y lípidos lo convierte en un eslabón clave en la fisiopatología de la IR y la acumulación de grasa hepática²⁵. En la obesidad y la DM2, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA) se desarrolla progresivamente, caracterizada por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos y con potencial de evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica^{26,27}.

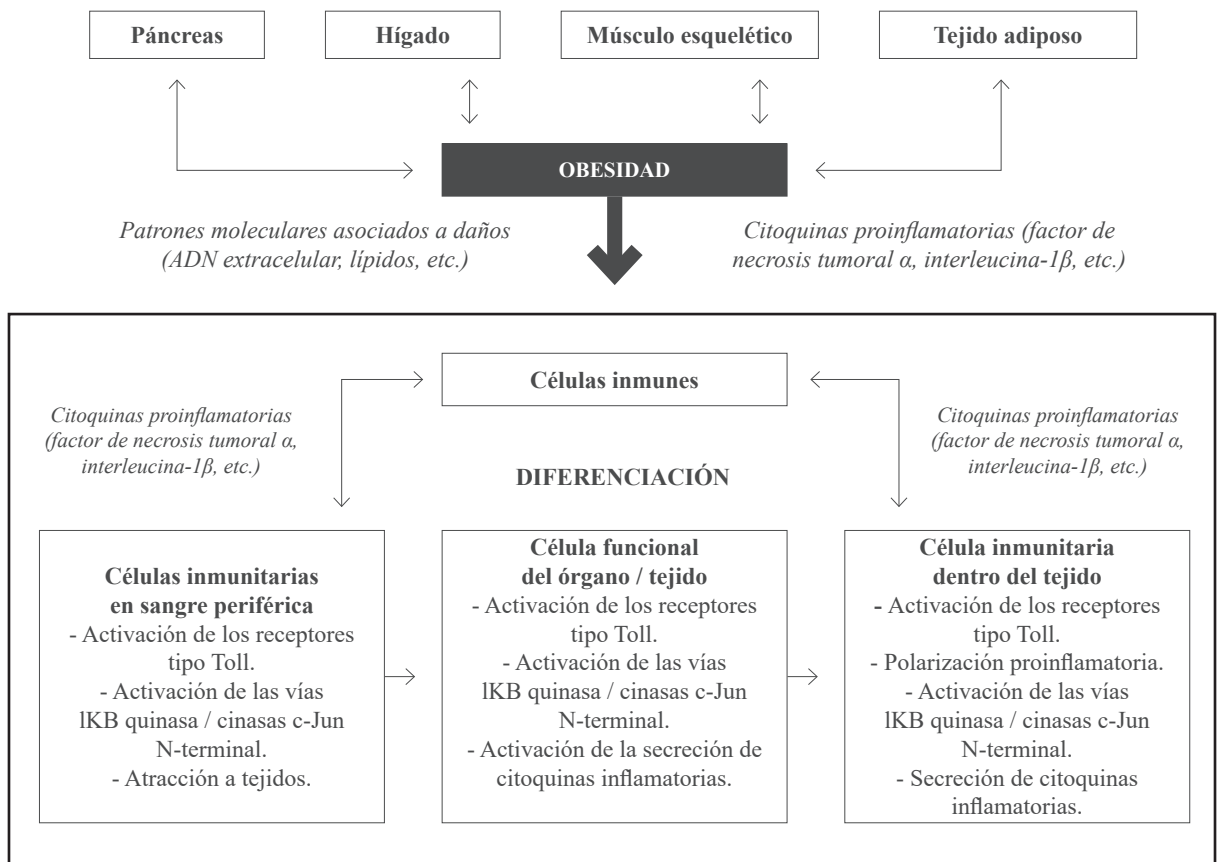


Fig. 1. Obesidad y cambios moleculares de las células inmunes en tejidos insulino-dependientes.

La inflamación crónica, junto con la IR, el estrés oxidativo y la lipotoxicidad, es un factor clave en la patogénesis de la EHNA. Las células de Kupffer, macrófagos residentes en el hígado, desempeñan un papel central en esta respuesta inflamatoria²⁸. En la obesidad, las adipocinas, los ácidos grasos libres y los patrones moleculares asociados a daño, liberados por el tejido adiposo disfuncional y los hepatocitos dañados, activan a las células de Kupffer a través de los receptores tipo Toll y otros receptores de reconocimiento de patrones, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6²⁹⁻³². Estas citoquinas, a su vez, amplifican la inflamación hepática, reclutan otras células inmunitarias y promueven la activación de las células estrelladas hepáticas, contribuyendo así a la progresión de la EHNA y la fibrosis^{33,34}. La adiponectina, una adipocina con propiedades anti-inflamatorias, puede contrarrestar estos efectos al inhibir la señalización inflamatoria y unirse al IL-1 β ³⁵. Sin embargo, la disminución de la secreción de adiponectina asociada a la obesidad y la DM2 limita su acción protectora³⁶.

Los mecanismos moleculares que subyacen a la asociación entre inflamación, resistencia a la insulina hepática (IR) y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) involucran las clásicas vías de señalización inflamatoria, similares a otros tejidos insulino-dependientes. La activación de los receptores de citoquinas (TNFR1, RANK, receptor de IL-6) desencadena la cascada de señalización del complejo inhibidor del factor nuclear κ B quinasa (IKK), que, a su vez, inhibe la acción de la insulina al fosforilar el gen del receptor de insulina 1 (IRS-1)^{37,38}.

La polarización de las células de Kupffer y la presencia de patrones moleculares asociados a daño en la obesidad favorecen el reclutamiento de células inmunitarias al hígado, perpetuando un ambiente inflamatorio local. Este microambiente proinflamatorio, caracterizado por la presencia de citoquinas como IL-1 β , IL-8 y FNT α , contribuye a la IR hepática, la acumulación de grasa y la progresión de la EHNA. Los patrones moleculares asociados a daño, las citoquinas proinflamatorias

y la activación de la vía IKK son los principales actores en esta compleja red de interacciones.

Músculo esquelético.

El músculo esquelético tiene un papel crucial en el metabolismo y capacidad para regular tanto el metabolismo local como el sistémico mediante la secreción de mioquinas. En la DM2, el músculo sufre infiltración de células inflamatorias, principalmente macrófagos M1 y linfocitos Th1 que son reclutados desde la circulación^{39,40}. En respuesta a la obesidad y la hiperlipidemia, las células musculares secretan citoquinas proinflamatorias y quimiocinas (como FNT α , IL-6, IL-8 e IL-15) que atraen y activan a los macrófagos a través de receptores específicos para quimiocinas y tipo Toll^{41,42}. Esta inflamación crónica se mantiene por mecanismos auto-crinos y paracrinos, afectando negativamente la sensibilidad a la insulina.

Los mecanismos moleculares involucrados en la inflamación muscular en la DM2 incluyen la activación de las vías de señalización IKK y JNK1/2. La hiperactivación de estas vías inhibe la señalización de insulina al promover la degradación del receptor de insulina y de IRS-1^{43,44}. Adicionalmente, la inflamación estimula la acumulación de lípidos en el tejido muscular, y agrava la IR a nivel sistémico⁴⁵.

Sin embargo, además de las vías inflamatorias clásicas, el inflamasoma NLRP3, o criopirina, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de IR y DM2 en el músculo esquelético. Cuando este complejo proteico se activa, escinde la procaspasa-1, liberando las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-18⁴⁶. La expresión y activación de NLRP3 están reguladas por diversos factores, incluyendo receptores tipo Toll y estrés oxidativo^{47,48}. Este último, comúnmente observado en la obesidad y la DM2, induce la formación del inflamasoma, activa las vías de señalización IKK β y JNK1/2, amplificando la respuesta inflamatoria y contribuyendo a la IR⁴⁹.

El músculo esquelético, expuesto a la inflamación sistémica y capaz de mantener una inflamación

local, contribuye significativamente al desarrollo y mantenimiento de la IR a nivel local y sistémico.

Tejido adiposo.

El tejido adiposo tiene un papel fundamental en la homeostasis metabólica y en la sensibilidad a la insulina. Como principal órgano de almacenamiento de energía, su disfunción en la obesidad se convierte en un factor clave en el desarrollo de IR. Además de su función de almacenamiento, el tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, secretando diversas moléculas que regulan múltiples procesos fisiológicos. Por lo tanto, la inflamación y la IR en el tejido adiposo tienen un impacto significativo en la homeostasis metabólica sistémica⁵⁰.

El exceso de nutrientes en la obesidad sobrecarga las mitocondrias del tejido adiposo, generando estrés oxidativo⁵¹. Este estrés oxidativo activa vías de señalización inflamatoria claves, como las dependientes de IKK β y JNK1/2, estimulando la producción de FNT α y el reclutamiento de células inmunitarias al tejido adiposo⁵². Los procesos sintéticos inducidos por el exceso de nutrientes generan estrés en el retículo endoplásmico de los adipocitos, desencadenando una respuesta de proteínas chaperonas (ATF6, PERK, IRE1) que, a su vez, activan las vías inflamatorias IKK β y JNK1/2⁵³. Además, la hipertrofia adipocitaria provocada por la acumulación de lípidos genera hipoxia, que estabiliza el factor inducible por hipoxia 1 α . Este factor promueve la expresión de NF- κ B, intensificando la inflamación y el reclutamiento de células inmunitarias⁵⁴. No obstante, el tejido adiposo presenta mecanismos protectores, como los receptores activados por proliferadores peroxisomales, que pueden inhibir la inflamación y mejorar la captación de ácidos grasos libres⁵⁵.

Tanto las células inmunitarias residentes como las reclutadas participan en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación en el tejido adiposo. Las células linfoides innatas tipo 1 polarizan a los macrófagos residentes hacia un fenotipo proinflamatorio, promoviendo la secreción de citoquinas proinflamatorias y el

reclutamiento de otras células inmunitarias⁵⁶. Además, las ILC1 pueden influir en la polarización de los linfocitos T⁵⁷. La homeostasis en el tejido adiposo está regulada por linfocitos Th2 y Treg, mientras que los linfocitos Th1 y Th17 fomentan la inflamación y la IR en la obesidad⁵⁸. Los macrófagos desempeñan un papel central en este proceso. La infiltración masiva de células inmunitarias y la elevada concentración de citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo obeso inducen la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M1, exacerbando la inflamación, como se ha demostrado en modelos animales y en humanos con obesidad y DM2⁵⁹.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la inflamación crónica es un factor clave en el desarrollo de la IR y en el mantenimiento de un estado patológico en el tejido adiposo. La inflamación actúa como un hilo conductor que integra diversos procesos patológicos a nivel sistémico, perpetuando un ciclo vicioso en los tejidos productores de insulina y en los tejidos blanco de esta hormona. La inhibición de la inflamación se presenta como una estrategia terapéutica prometedora para interrumpir este ciclo y prevenir la progresión de la enfermedad. Es fundamental destacar que la inflamación constituye un eslabón clave que relaciona la obesidad y la DM2 con el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a estas condiciones.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kishore BK. Reverse epidemiology of obesity paradox: Fact or fiction? *Physiol Rep* 2024;12:e70107. doi: 10.14814/phy2.70107.
2. Bai A, Tao J, Tao L, Liu J. Prevalence and risk factors of diabetes among adults aged 45 years or older in China: A national cross-sectional study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;4:e00265. doi: 10.1002/edm2.265.
3. Pirola L, Ferraz JC. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and

- obesity. *World J Biol Chem* 2017;8:120-128. doi: 10.4331/wjbc.v8.i2.120.
4. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes* 2024;16:e70014. doi: 10.1111/1753-0407.70014.
 5. Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, Stanojlović O, Macut D, Mladenović D. The interconnection between hepatic insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-The transition from an adipocentric to liver-centric approach. *Curr Issues Mol Biol* 2023;45:9084-9102. doi: 10.3390/cimb45110570.
 6. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, Beguinot F. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol* 2020;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
 7. Pan Y, Hui X, Hoo RLC, Ye D, Chan CYC, Feng T, Wang Y, Lam KSL, Xu A. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *J Clin Invest*. 2019;129:834-849 doi: 10.1172/JCI123069.
 8. Donath MY. Inflammation and type 2 diabetes: from basic science to treatment. *Semin Immunopathol* 2019;41:411-412. doi: 10.1007/s00281-019-00749-0.
 9. Zhang Y, Cong R, Lv T, Liu K, Chang X, Li Y, Han X, Zhu Y. Islet-resident macrophage-derived miR-155 promotes β cell decompensation via targeting PDX1. *iScience* 2024;27:109540. doi: 10.1016/j.isci.2024.109540.
 10. Cosentino C, Regazzi R. Crosstalk between macrophages and pancreatic β -cells in islet development, homeostasis and disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:1765. doi: 10.3390/ijms22041765.
 11. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 2012;15:518-33. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.023.
 12. Wu M, Lee MYY, Bahl V, Traum D, Schug J, Kusmartseva I, Atkinson MA, Fan G; HPAP Consortium; Kaestner KH. Single-cell analysis of the human pancreas in type 2 diabetes using multi-spectral imaging mass cytometry. *Cell Rep* 2021;37:109919. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109919.
 13. Amer OE, Sabico S, Khattak MNK, Alnaami AM, Saadawy GM, Al-Daghri NM. Circulating interleukins-33 and -37 and their associations with metabolic syndrome in Arab adults. *Int J Mol Sci* 2024;25:699. doi: 10.3390/ijms25020699.
 14. Galli A, Arunagiri A, Dule N, Castagna M, Marciari P, Perego C. Cholesterol redistribution in pancreatic β -cells: A flexible path to regulate insulin secretion. *Biomolecules* 2023;13:224. doi: 10.3390/biom13020224.
 15. Marselli L, Piron A, Suleiman M, Colli ML, Yi X, Khamis A, Carrat GR, Rutter GA, Bugliani M, Giusti L, Ronci M, et al. Persistent or transient human β cell dysfunction induced by metabolic stress: Specific signatures and shared gene expression with type 2 diabetes. *Cell Rep* 2020;33:108466 doi: 10.1016/j.celrep.2020.108466.
 16. Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wueest S, Thévenet J, Thienel C, Timper K, Nordmann TM, Traub S, Schulze F, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol* 2017;18:283-292. doi: 10.1038/ni.3659.
 17. Niu F, Liu W, Ren Y, Tian Y, Shi W, Li M, Li Y, Xiong Y, Qian L. β -cell neogenesis: A rising star to rescue diabetes mellitus. *J Adv Res* 2024;62:71-89. doi: 10.1016/j.jare.2023.10.008.
 18. Yan H, He L, Lv D, Yang J, Yuan Z. The role of the dysregulated JNK signaling pathway in the pathogenesis of human diseases and its potential therapeutic strategies: A comprehensive review. *Biomolecules* 2024;14:243. doi: 10.3390/biom14020243
 19. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest* 2017;127:14-23. doi: 10.1172/JCI88877.
 20. Diane A, Allouch A, Mu-U-Min RBA, Al-Siddiqi HH. Endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cell dysfunctionality and diabetes mellitus: a promising target for generation of functional hPSC-derived β -cells in vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1386471. doi: 10.3389/fendo.2024.1386471.
 21. Martínez Báez A, Ayala G, Pedroza-Saavedra A, González-Sánchez HM, Chihu Amparan L. Phosphorylation codes in IRS-1 and IRS-2 are associated with the activation/inhibition of insulin canonical signaling pathways. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46:634-649. doi: 10.3390/cimb46010041.
 22. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, Mihailović M, Grdović N, Tolić A, Rajić J, Đorđević M, Vidaković M. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1006376. doi: 10.3389/fendo.2022.1006376.
 23. Stancill JS, Kasmani MY, Khatun A, Cui W, Corbett JA. Single-cell RNA sequencing of mouse islets exposed to proinflammatory cytokines. *Life Sci Alliance* 2021;4:e202000949. doi: 10.26508/lsa.202000949.
 24. Belka M, Gostyńska-Stawna A, Stawny M, Krajka-Kuźniak V. Activation of Nrf2 and FXR via natural compounds in liver inflammatory disease. *Int J Mol Sci* 2024;25:11213. doi: 10.3390/ijms252011213.
 25. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98:2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
 26. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA* 2020;323:1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
 27. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, Fu J. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: Recent updates. *Int J Biol Sci* 2019;15:265-276. doi: 10.7150/ijbs.30121.
 28. Zhao J, Zhang X, Li Y, Yu J, Chen Z, Niu Y, Ran S, Wang S, Ye W, Luo Z, et al. Interorgan communication with the liver: novel mechanisms and therapeutic targets. *Front Immunol* 2023;14:1314123. doi: 10.3389/fimmu.2023.1314123. eCollection 2023.
 29. Khanmohammadi S, Kuchay MS. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. *Pharmacol Res* 2022;185:106507. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106507.
 30. Li W, Yang GL, Zhu Q, Zhong XH, Nie YC, Li XH, Wang

- Y. TLR4 promotes liver inflammation by activating the JNK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:7655-7662. doi: 10.26355/eurrev_201909_18889.
31. Li H, Xia N. The multifaceted roles of B lymphocytes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Front Immunol* 2024;15:1447391. doi: 10.3389/fimmu.2024.1447391.
 32. Osman HA, Abuhamdah SMA, Hassan MH, Hashim AA, Ahmed AE, Elsayed SS, El-Sawy SA, Gaber MA, Abdelhady M. NLRP3 inflammasome pathway involved in the pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease. *Sci Rep* 2024;14:19648. doi: 10.1038/s41598-024-69764-y.
 33. Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and Obesity: The importance of metabolites. *Front Immunol* 2021;12:746151. doi: 10.3389/fimmu.2021.746151.
 34. Yang B, Lu L, Xiong T, Fan W, Wang J, Barbier-Torres L, Chhimwal J, Sinha S, Tsuchiya T, Navila N, et al. The role of forkhead box M1-methionine adenosyltransferase 2A/2B axis in liver inflammation and fibrosis. *Nat Commun* 2024;15:8388. doi: 10.1038/s41467-024-52527-8.
 35. Han J, Lee C, Hur J, Jung Y. Current therapeutic options and potential of mesenchymal stem cell therapy for alcoholic liver disease. *Cells* 2022;12:22. doi: 10.3390/cells12010022.
 36. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, Kindel T, Kastenmeier A, Higgins R, Rengel LR, Schoyer K, James R, Obi B, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PLoS One* 2018;13:e0198889. doi: 10.1371/journal.pone.0198889.
 37. Monti F, Perazza F, Leoni L, Stefanini B, Ferri S, Tovoli F, Zavatta G, Piscaglia F, Petroni ML, Ravaioli F. RANK-RANKL-OPG axis in MASLD: Current evidence linking bone and liver diseases and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2024;25:9193. doi: 10.3390/ijms25179193.
 38. Yang YM, Seki E. TNF α in liver fibrosis. *Curr Pathobiol Rep* 2015;3:253-261. doi: 10.1007/s40139-015-0093-z.
 39. Calcaterra V, Magenes VC, Bianchi A, Rossi V, Gatti A, Marin L, Vandoni M, Zuccotti G. How can promoting skeletal muscle health and exercise in children and adolescents prevent insulin resistance and type 2 diabetes? *Life (Basel)* 2024;14:1198. doi: 10.3390/life14091198.
 40. Chen X, Müller A, Pishnamaz M, Hildebrand F, Bollheimer LC, Nourbakhsh M. Differential fatty acid response of resident macrophages in human skeletal muscle fiber and intermuscular adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2024;25:10722. doi: 10.3390/ijms251910722.
 41. Garneau L, Mulvihill EE, Smith SR, Sparks LM, Aguer C. Myokine secretion following an aerobic exercise intervention in individuals with type 2 diabetes with or without exercise resistance. *Int J Mol Sci* 2024;25:4889. doi: 10.3390/ijms25094889.
 42. Frisard MI, McMillan RP, Marchand J, Wahlberg KA, Wu Y, Voelker KA, Heilbronn L, Haynie K, Muoio B, Li L, Hulver MW. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E988-98. doi: 10.1152/ajpendo.00307.2009.
 43. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-25. doi: 10.1172/JCI28898.
 44. Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Nieto-Vazquez I, Lorenzo M. c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor- α induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3583-93. doi: 10.1210/jc.2009-0558.
 45. Shatila H, Ghazal N, Bukshaisha G, Al-Zeyara S, Khoury CFE, Bassil M. Risk and determinants of sarcopenia in people with diabetes: a case-control study from Qatar Biobank cohort. *BMC Endocr Disord* 2024;24:205. doi: 10.1186/s12902-024-01722-1.
 46. Zhang S, Yang X, E L, Zhang X, Chen H, Jiang X. The mediating effect of central obesity on the association between dietary quality, dietary inflammation level and low-grade inflammation-related serum inflammatory markers in adults. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:3781. doi: 10.3390/ijerph20053781.
 47. Song N, Li T. Regulation of NLRP3 inflammasome by phosphorylation. *Front Immunol* 2018;9:2305. doi: 10.3389/fimmu.2018.02305.
 48. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010;10:210-5. doi: 10.1038/nri2725.
 49. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;51:993-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005.
 50. Mehl F, Sánchez-Archidona AR, Meitil I, Gerl M, Cruciani-Guglielmacci C, Wigger L, Le Stunff H, Meneyrol K, Lallement J, et al. A multiorgan map of metabolic, signaling, and inflammatory pathways that coordinately control fasting glycemia in mice. *iScience* 2024;27:111134. doi: 10.1016/j.isci.2024.111134.
 51. Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem* 2021;40:1-9. doi: 10.5937/jomb0-24652.
 52. Dłudla PV, Nkambule BB, Jack B, Mkandla Z, Mutize T, Silvestri S, Orlando P, Tiano L, Louw J, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. *Nutrients* 2018;11:23. doi: 10.3390/nu11010023.
 53. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue. *Int J Endocrinol* 2017;2017:5076732. doi: 10.1155/2017/5076732.
 54. Zhang C, Luo X, Zhang D, Deng B, Tong J, Zhang M, Chen L, Duan H, Niu W. Hypoxic adipocytes induce macrophages to release inflammatory cytokines that render skeletal muscle cells insulin resistant. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;521:625-631. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.162.
 55. Sun C, Mao S, Chen S, Zhang W, Liu C. PPARs-orchestrated metabolic homeostasis in the adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2021;22:8974. doi: 10.3390/ijms22168974.

56. Wang H, Du Y, Huang S, Sun X, Ye Y, Sun H, Chu X, Shan X, Yuan Y, Shen L, Bi Y. Single-cell analysis reveals a subpopulation of adipose progenitor cells that impairs glucose homeostasis. *Nat Commun* 2024;15:4827. doi: 10.1038/s41467-024-48914-w.
57. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Res* 2020;30:475-491. doi: 10.1038/s41422-020-0323-8.
58. Gao F, Litchfield B, Wu H. Adipose tissue lymphocytes and obesity. *J Cardiovasc Aging* 2024;4:5. doi: 10.20517/jca.2023.38.
59. Hu Y, Chakarov S. Eosinophils in obesity and obesity-associated disorders. *Discov Immunol* 2023;2:kyad022. doi: 10.1093/discim/kyad022.

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

Liliana Fung¹, Tulio López¹, Mario Patiño², Mariela Paoli³, Roald Gómez³, Tanit Huerfano⁴.

¹Servicio y Postgrado de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Universitario de Caracas (HUC), Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela. ²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UCV, Caracas, Venezuela. ³Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ⁴Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 63-75.

RESUMEN

Objetivo: La globalización y la sociedad del conocimiento en el mundo contemporáneo imponen nuevos desafíos educativos en los postgrados, actualmente el propósito de la educación médica es desarrollar la Competencia Profesional. El objetivo es construir el Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo Venezolano con la participación y contribución de un grupo de expertos especialistas en Endocrinología.

Método: Se utilizó el método Delphi para la construcción del Perfil. Fases: revisión de la literatura, redacción de competencias, rondas de consulta a expertos, adecuación del modelo según la interacción con los participantes.

Resultados: La población estuvo constituida por 39 expertos miembros de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, profesores y colaboradores docentes de los postgrados universitarios y no universitarios de Endocrinología del país. Se obtuvo aprobación del 100% de las competencias propuestas de tercer nivel en la primera ronda de consulta, sin modificaciones en el modelo. El Alfa de Cronbach obtenido fue de 0,926 lo que indicó una alta consistencia interna del instrumento aplicado.

Conclusión: El Perfil de Competencia Profesional representa el panel de Capacidades (Habilidades/Destrezas) y Valores (Actitudes) del Endocrinólogo Venezolano. Se considera que este Perfil es fundamental para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional de los programas de postgrado de Endocrinología del país y así poder cumplir con el compromiso de adaptar la educación médica de postgrado venezolana a los estándares internacionales, para formar especialistas con las competencias requeridas para la realidad nacional e internacional y para el momento histórico que vivimos.

Palabras claves: Endocrinología, perfil de competencia profesional, educación médica basada en competencias, método Delphi.

PROFESSIONAL COMPETENCY PROFILE OF THE ENDOCRINOLOGIST IN VENEZUELA: DELPHI STUDIO.

ABSTRACT

Objective: Globalization and the knowledge society in the contemporary world impose new educational challenges in postgraduate studies; currently, the purpose of medical education is to develop Professional Competence. The objective is to build the Professional Competency Profile of the Venezuelan Endocrinologist with the participation and contributions of a group of expert specialists in Endocrinology.

Artículo recibido en: abril 2025. Aceptado para publicación en: mayo 2025.

Dirigir correspondencia a: Liliana Fung. Email: lilianafungv@gmail.com

Methods: The Delphi method was used to construct the profile. Phases: literature review, competency development, expert consultation rounds, and model adaptation based on participant interaction.

Results: The population consisted of 39 expert members of the Venezuelan Society of Endocrinology and Metabolism, professors and teacher collaborators from university and non-university postgraduate courses in Endocrinology of the country. 100% of the proposed third-level competencies were approved in the first round of consultation, with no changes to the model. The Cronbach's alpha obtained was 0.926, indicating high internal consistency for the instrument applied.

Conclusion: The Professional Competency Profile represents the panel of capabilities (abilities/skills) and values (attitudes) of the Venezuelan Endocrinologist. We consider that this Profile to be essential to guide the development of the professional competence-based curriculum of the postgraduate Endocrinology programs in the country and thus be able to fulfill the commitment to adapt Venezuelan postgraduate medical education to international standards, training specialists with the competencies required for the national and international reality and for the historical moment we are living in..

Keywords: Endocrinology, professional competence profile, competency-based medical education, Delphi method.

INTRODUCCIÓN

No existe una fecha exacta para el nacimiento de la ciencia que estudia las hormonas o Endocrinología, ya que el hombre ha utilizado desde tiempos inmemoriales los principios de esta ciencia con diferentes objetivos¹. Sin embargo, resulta sorprendente que, aunque esta especialidad tiene antecedentes importantes, su formalización como un área del conocimiento independiente, ha sido relativamente reciente^{2,3}. En Venezuela, en 1947, el Dr. Miguel Ruiz Guía funda en forma oficial el Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas, siendo el primero de esta especialidad en el país, hasta la fecha se han creado nueve cursos de postgrado en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, seis en hospitales caraqueños: Carlos Arvelo (1972), José María Vargas (1980), Universitario de Caracas (1980), José Manuel de los Ríos (1982), Domingo Luciani (1997), Pérez Carreño (1998); un curso en un Centro privado: Centro Médico Docente La Trinidad (2019) y dos en hospitales del interior: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en Mérida (1976) y el de La Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET) en Valencia (2009)⁴.

La globalización y la sociedad del conocimiento en el mundo contemporáneo imponen nuevos desafíos educativos en los postgrados^{5,6}. La

Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) se ha planteado como uno de sus objetivos propiciar el aprendizaje permanente y la construcción de las competencias profesionales adecuadas para contribuir al desarrollo cultural, social y económico de la sociedad del conocimiento^{7,8}.

Es así, como surge la pertinencia de los aportes que el modelo socio-cognitivo proporciona en este escenario de búsqueda de enfoques adecuados al desafío de la formación integral de un médico de postgrado⁹. La educación médica basada en competencias (EMBC) es fundamental para orientar el currículo, la docencia, el aprendizaje y la evaluación con calidad¹⁰, su implementación ha revolucionado de manera global la forma de aprender y enseñar medicina¹¹.

En la actualidad el propósito de la educación médica de postgrado y el reto de las Facultades de Medicina es desarrollar en sus alumnos la competencia profesional^{12,13}. En nuestra investigación se usará el concepto de competencia propuesto desde el Centro de Investigación y Desarrollo de la Educación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (CIDEM-UCV): La competencia es el constructo que representa la integración en un individuo de CAPACIDADES (Habilidades/Destrezas: H/D) y VALORES (Actitudes: A), que

requieren conocimientos generales y específicos, de una manera tal que le permite a ese individuo desempeñar adecuadamente las labores profesionales de acuerdo a los patrones de actuación vigentes para esa profesión en determinado momento (estándares profesionales)¹⁴.

El Perfil de Competencia Profesional se define como un listado o panel de H/D y actitudes consideradas como esenciales para el ejercicio de la profesión¹⁴. Representa por lo tanto en nuestro caso, el panel de Capacidades (H/D) y Valores (A) del Médico Endocrinólogo. El Perfil de Competencia Profesional constituye la imagen contextualizada del especialista en Endocrinología para este momento y lugar, orientando las metas curriculares, el diseño y construcción de los planes de estudios, así como la evaluación de la competencia profesional¹⁵.

Diversas comisiones, organizaciones e instituciones internacionales de estudios de postgrado, como: Canadian Medical Education Directives for Specialists¹⁶ (CanMEDS), Accreditation Council for Graduate Medical Education¹⁷ (ACGME), Tomorrow's Doctors¹⁸ y Scottish Doctor¹⁹, se han dado a la tarea de crear sus propios marcos de competencias cada uno con su enfoque, pero compartiendo similitudes entre ellos²⁰. En relación con la especialización de Endocrinología ya se han publicado las competencias requeridas según ACGME²¹ y CanMEDS²². El Comité de Educación de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) también estableció las áreas en las que se espera que un Endocrinólogo sea competente²³, recientemente la ESE publicó una actualización del plan de estudios y la formación en Endocrinología basada en competencias²⁴.

En Latinoamérica, Brasil en el año 2019 publicó la matriz de competencias para los programas de residencia médica en Endocrinología y Metabolismo²⁵. En Argentina y Chile también se han desarrollado programas de residencia en Endocrinología con la modalidad de aprendizaje basado en competencias^{26,27}. En Venezuela, el primer Perfil de Competencia Profesional del Médico Internista Venezolano, fue aprobado

en el año 2012²⁸, constituyendo un referente para la educación basada en competencias en nuestro país y ya se han publicado actualizaciones del mismo²⁹. El Perfil de Competencia Profesional del Cirujano General Venezolano también fue aprobado y publicado³⁰.

El objetivo de este trabajo es la construcción del Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo Venezolano utilizando el método Delphi. La técnica Delphi es la metodología de consenso más común para investigadores de servicios de salud³¹ para recopilar datos, sintetizar información y generar conocimiento a partir de confrontar la evidencia³². El resultado clave de la implementación del método Delphi es el consenso o el acuerdo grupal.

MATERIALES Y MÉTODOS

En la primera fase del estudio se realizó la revisión de la literatura de los perfiles de competencia profesional de los médicos Especialistas en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas publicados en PubMed, SciELO y Google Scholar. Posteriormente se realizó su interpretación y adaptación a la realidad nacional con la participación del grupo de investigadores. Se identificaron las áreas del desempeño profesional, que fueron definidas como competencias de Nivel I (CN-I), se describieron las actividades que realiza el profesional y se definieron como competencias de Nivel II (CN-II), y finalmente en cada una de estas últimas, se redactaron las Capacidades (H/D) y Valores (A) que fueron clasificadas como competencias de Nivel III (CN-III). Se utilizó el método Delphi como sistema de consulta sistemática a expertos para la construcción del Perfil de Competencia Profesional.

El grupo de expertos estuvo conformado por Especialistas en Endocrinología: Representantes de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM, sociedad científica que promueve la investigación, formación académica y el intercambio de conocimientos entre los Endocrinólogos de Venezuela), profesores y colaboradores docentes de los postgrados univer-

sitarios y no universitarios de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del país. Además de la experiencia, los participantes debían estar interesados en el área de investigación, ser respetados dentro de su disciplina y estar dispuestos a participar en todo el proceso.

Se respetó la autonomía de los especialistas, profesores y colaboradores docentes de los postgrados, permitiéndoles participar de forma voluntaria y con criterio personal, para lo cual era indispensable aceptar el consentimiento informado de forma libre y consciente. Del mismo modo, los participantes pudieron contestar el instrumento enviado según su propio criterio y en forma anónima. Todos los participantes fueron tratados de igual manera y con los mismos derechos al intervenir en el estudio. Se cumplieron en todo momento, los principios básicos de beneficencia, no maleficencia, justicia y el respeto a las personas; y este trabajo se apegó estrictamente a la ética profesional en la publicación científica.

El instrumento utilizado fue un cuestionario digital, diseñado en Google Form® (<https://forms.gle/mTF9gjdk3vtHXJ8F9>), para conocer la opinión y sugerencias de los participantes con relación a las competencias propuestas. Se empleó la escala de Likert para la evaluación de la opinión del participante. La escala de Likert de 5 puntos aplicada contenía polos positivos y negativos con una opción neutra, siendo las opciones: “completamente de acuerdo”, “parcialmente de acuerdo”, “en desacuerdo”, “completamente en desacuerdo” y “no tiene opinión o no sabe (posición neutra o indiferente)”. Las propuestas de los participantes debían ser manifestadas en el segmento correspondiente en el formulario. La primera ronda de evaluación se realizó entre noviembre de 2024 y febrero de 2025. Esta ronda de evaluación generó información estadística y un resumen cualitativo de los comentarios que se compartió con los participantes. Se proyectó la ejecución de dos rondas de participación.

Se definió el criterio del consenso con la operacionalización de las variables, siendo la

respuesta “positiva” cuando manifestaban estar “completamente de acuerdo” o “parcialmente de acuerdo”. Se interpretó como respuesta “negativa” el estar “en desacuerdo”, “completamente en desacuerdo” o “no tiene opinión o no sabe”. El aspecto evaluado se estableció como “ACEPTADO” cuando se obtuvo el 75% de las respuestas “positivas”.

Se utilizó el coeficiente Alfa de Cronbach para evaluar la fiabilidad y consistencia interna del instrumento aplicado. Se evaluó la correlación entre los elementos mediante los coeficientes de correlación total corregidos. También se determinó el coeficiente de correlación intraclase.

RESULTADOS

El modelo propuesto para la primera ronda de la metodología Delphi estuvo organizado en 7 áreas de competencia profesional (CN-I) y 140 CN-III (H/D/A).

El panel de expertos estuvo constituido por 39 participantes con edades comprendidas entre 30 y 89 años, con predominio del sexo femenino (82,1%). El 51,3% de los participantes eran profesores de cursos de postgrado universitario de Endocrinología. La mayoría (38,5%) tenían más de 20 años de experiencia en la docencia. En la tabla I se describen las características demográficas de los participantes.

Con base en el criterio de aceptación, en la primera ronda se obtuvo el 100% de aprobación de las 140 CN-III, no hubo modificaciones en las propuestas, por lo que no se realizó segunda ronda de evaluación.

El Alfa de Cronbach del conjunto de 140 elementos evaluados fue de 0,926, lo que indica una fiabilidad excelente, ya que valores superiores a 0,9 son considerados como una alta consistencia interna según los estándares de psicometría. Esto sugiere que las variables analizadas están altamente correlacionadas entre sí, lo que significa que todas contribuyen de manera coherente a medir el constructo subyacente.

Con respecto a la correlación entre los elementos mediante los coeficientes de correlación total corregidos, la mayoría de estos valores fue positiva y moderada, lo que refuerza la idea de que los ítems están bien relacionados y contribuyen adecuadamente a la medición del constructo.

El coeficiente de correlación intraclase (ICC) fue evaluado en dos niveles: medidas únicas y medidas promedio. Para las medidas promedio, el ICC fue de 0,926, lo que confirma la alta fiabilidad del instrumento a nivel global. Este valor también se mantuvo dentro del intervalo de confianza del 95%, lo que asegura la estabilidad y la

robustez de la fiabilidad del instrumento a través de diferentes mediciones.

El Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela desarrollado fue presentado y aprobado en la Asamblea General de la SVEM realizada en Caracas el 14 de marzo de 2025, en el marco del XXVI Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo "Dra. María Cristina de Blanco". Este Perfil de Competencia Profesional aprobado constituye el referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional de los programas de postgrado de Endocrinología del país. Tabla II.

Tabla I. Características demográficas de los participantes.

VARIABLE	Número	Porcentaje
EDAD		
30-39 años	4	10,3
40-49 años	13	33,3
50-59 años	12	30,8
60-69 años	4	10,3
70-79 años	5	12,8
80-89 años	1	2,5
SEXO		
Femenino	32	82,1
Masculino	7	17,9
ACTIVIDAD DOCENTE		
Profesor de Postgrado universitario	20	51,3
Docente de Postgrado no universitario	10	25,6
Colaborador docente (sin cargo)	7	17,9
No realiza actividades de docencia actualmente	2	5,2
AÑOS DE DOCENCIA		
Menos de 4 años	4	10,3
5-10 años	7	17,9
11-20 años	12	30,8
Más de 20 años	15	38,5
Ninguno	1	2,5

Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.

ÁREAS DE LA COMPETENCIA PROFESIONAL:

- A. Capacidad médica (pericia y juicio clínico).
- B. Relación médico paciente efectiva.
- C. Liderazgo y gestión de equipos de salud.
- D. Práctica basada en el contexto del sistema de salud.
- E. Aprendizaje, docencia y tutoría.
- F. Investigación clínica.
- G. Avances tecnológicos.

Continuación Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.**ÁREAS DE LA COMPETENCIA PROFESIONAL:****A. CAPACIDAD MÉDICA (PERICIA Y JUICIO CLÍNICO)****A.1. Práctica clínica básica.**

- A.1.1. Realiza una anamnesis completa del paciente. (Destreza)
- A.1.2. Examina sistemáticamente al paciente buscando y reconociendo los signos clínicos pertinentes. (Destreza).
- A.1.3. Integra los hallazgos del interrogatorio (incluyendo la identificación de factores de riesgo) y el examen físico para generar las hipótesis diagnósticas adecuadas. (Destreza)
- A.1.4. Selecciona los estudios paraclínicos para la investigación diagnóstica en base a la evidencia científica actualizada de una manera ética y costo/efectiva. (Destreza)
- A.1.5. Realiza en forma adecuada pruebas y/o estudios diagnósticos (pruebas para supresión o estimulación hormonal, ultrasonido tiroideo, punción aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos). (Destreza)
- A.1.6. Interpreta adecuadamente los resultados de estudios de laboratorio, procedimientos y/o pruebas, imágenes e histomorfológicos. (Destreza)
- A.1.7. Integra los hallazgos clínicos y paraclínicos con la mejor evidencia para establecer los problemas del paciente. (Destreza)
- A.1.8. Identifica alteraciones nutricionales y comorbilidades para establecer un plan terapéutico adecuado. (Destreza)
- A.1.9. Selecciona el tratamiento teniendo en cuenta el riesgo/beneficio ofreciendo la mejor opción según la evidencia científica actualizada. (Destreza)
- A.1.10. Aplica estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento prescrito. (Destreza)
- A.1.11. Participa en las recomendaciones del tratamiento quirúrgico de las patologías del sistema endocrino. (Destreza)
- A.1.12. Presenta la historia clínica del paciente ante sus pares, miembros del equipo de salud y reuniones académicos y/o asistenciales en forma ordenada, clara y precisa. (Destreza)
- A.1.13. Aplica estrategias de prevención en el cuidado de los pacientes. (Actitud)

A.2. Desempeño clínico.

- A.2.1. Identifica métodos de enseñanza y aprendizaje apropiados para sí mismo facilitando la adquisición de conocimientos. (Destreza)
- A.2.2. Integra los conocimientos en la atención del paciente considerando los aspectos biológicos y psicosociales, desde el nivel molecular hasta el ambiental. (Destreza)
- A.2.3. Toma decisiones diagnósticas, terapéuticas y educacionales basadas en la evidencia científica actualizada y el juicio clínico, teniendo en cuenta las características individuales y preferencias de cada paciente para proveerles una atención óptima. (Destreza)
- A.2.4. Realiza seguimiento, controla la evolución de las conductas adoptadas y valora su efectividad. (Destreza)
- A.2.5. Adapta la evidencia científica a la experiencia propia y realidad local ofreciendo atención de calidad. (Actitud)

A.3. Gestión de experto.

- A.3.1. Evalúa los factores genéticos, ambientales, psicológicos, sociales y conductuales que influyen en la etiología y patogenia de los problemas médicos del paciente. (Destreza)
- A.3.2. Aplica los conocimientos de las diferentes ciencias clínicas y biomédicas pertinentes y de la especialidad para brindar atención eficaz y ética. (Destreza)
- A.3.3. Elabora planes de atención de forma integral, centrados en el paciente y dirigidos a resolver sus problemas, promover la salud y prevenir enfermedades. (Destreza)
- A.3.4. Analiza y jerarquiza la prioridad de los problemas del paciente. (Actitud)
- A.3.5. Muestra disposición para la atención inmediata de los problemas agudos y crónicos. (Actitud)
- A.3.6. Toma decisiones oportunas en situaciones críticas. (Destreza)
- A.3.7. Reconoce situaciones en las cuales el paciente requiere evaluación por otra especialidad. (Destreza)
- A.3.8. Responde de forma diligente y profesional las interconsultas generadas por otras especialidades. (Actitud)
- A.3.9. Identifica las condiciones médicas en las que el paciente puede asumir adecuadamente la responsabilidad del autocuidado. (Destreza)
- A.3.10. Reconoce constantemente a los pacientes apropiados, las indicaciones, las limitaciones y los riesgos asociados en la utilización de procedimientos y/o pruebas (no invasivas o invasivas). (Destreza)
- A.3.11. Reconoce de manera oportuna cuando el objetivo del tratamiento es curativo o paliativo. (Destreza)
- A.3.12. Integra todos los roles intrínsecos del perfil de competencia en su práctica de la medicina. (Destreza)
- A.3.13. Demuestra capacidad como consultor con respecto a la atención al paciente y la educación sanitaria. (Destreza)

Continuación Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.**B. RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE EFECTIVA****B.1. Comunicación Efectiva**

- B.1.1. Obtiene y sintetiza información precisa y relevante incorporando las perspectivas de los pacientes y de sus familiares. (Destreza)
- B.1.2. Identifica y gestiona las barreras a la comunicación (por ejemplo, deterioro cognitivo, problemas del habla y de la audición, problemas de capacidad, etc.). (Destreza)
- B.1.3. Utiliza un enfoque comunicativo centrado en el paciente, que se caracterice por la empatía, el respeto y la compasión, que fomente la confianza y la autonomía del paciente. (Destreza)
- B.1.4. Comunica oportuna y efectivamente al paciente y sus familiares todo lo relativo al diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico, comparte información con explicaciones claras y precisas, comprobando la comprensión del paciente y de su familia. (Destreza)
- B.1.5. Facilita las conversaciones con los pacientes y sus familiares de una manera respetuosa, sin prejuicios y culturalmente adecuada, responde a la conducta no verbal del paciente para mejorar la comunicación. (Destreza)
- B.1.6. Atiende las necesidades del paciente demostrando su disposición para escuchar activamente facilitando la expresión de sus sentimientos, preocupaciones, expectativas y valores espirituales que influyen su estado de salud. (Actitud)
- B.1.7. Resuelve las situaciones especiales, como transmitir las malas noticias al paciente y sus familiares. (Destreza)
- B.1.8. Utiliza habilidades y estrategias de comunicación que ayuden al paciente, familiares y cuidadores a tomar decisiones y participar activamente en el cuidado de su salud. (Destreza)
- B.1.9. Identifica la capacidad de decisión del paciente para emitir el consentimiento informado. (Destreza)
- B.1.10. Utiliza los formularios de consentimiento informado como instrumento que garantice la participación del paciente y/o sus familiares en la toma de decisión. (Destreza)
- B.1.11. Aprecia la importancia de la participación y preparación de los familiares en la toma de decisiones. (Actitud)
- B.1.12. Elabora los informes y registros médicos (Historia clínica) de forma precisa, completa, oportuna y accesible, de conformidad con las regulaciones y los requisitos legales. (Destreza)
- B.1.13. Informa a los pacientes y a sus familiares los incidentes que comprometan la seguridad del paciente, en forma precisa y adecuada. (Destreza)
- B.1.14. Comparte información con los pacientes y otras personas, de una manera que respete la privacidad y confidencialidad del paciente y mejore la comprensión de esta información. (Destreza)
- B.1.15. Maneja los desacuerdos y las conversaciones con alta carga emocional, dirige reuniones con pacientes y familiares para recibir y canalizar las quejas y reclamos. (Destreza)
- B.1.16. Gestiona la información médica/profesional ante los medios de comunicación, en lo relativo a la información científica y colaboración en la promoción de la salud, dentro de los límites de su responsabilidad. (Destreza)
- B.1.17. Construye y sostiene a largo plazo una relación médico-paciente terapéutica, éticamente legítima, caracterizada por la empatía y un ambiente de entendimiento y confidencialidad. (Destreza)

B.2. Profesionalidad***B.2.1. Compromiso con los pacientes.***

- B.2.1.1. Presenta conductas y relaciones profesionales apropiadas en todos los aspectos de la práctica demostrando honestidad, integridad, humildad, compromiso, compasión, respeto, altruismo, respeto por la diversidad y cuidado de la confidencialidad. (Actitud)
- B.2.1.2. Demuestra compromiso con la excelencia en todos los aspectos de su práctica. (Actitud)
- B.2.1.3. Reconoce y responde a los conflictos éticos que se presentan en su práctica. (Actitud)
- B.2.1.4. Promueve en el paciente y sus familiares el respeto a los principios éticos de la práctica médica. (Actitud)
- B.2.1.5. Reconoce y maneja conflictos de interés. (Actitud)
- B.2.1.6. Aprecia la diversidad y multiculturalidad, respetando el pensamiento ético y religioso (modelo de creencias sobre la salud) de cada paciente. (Actitud)

B.2.2. Compromiso con la sociedad

- B.2.2.1. Demuestra responsabilidad con los pacientes, la sociedad y la profesión, respondiendo a las expectativas que la sociedad tiene respecto de los médicos. (Actitud)
- B.2.2.2. Demuestra compromiso con la seguridad de los pacientes y la mejora de la calidad de atención. (Actitud)

Continuación Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.**B.2.3. Compromiso con la profesión**

- B.2.3.1. Cumple y acata los códigos profesionales y éticos, así como las normas de práctica y las leyes que la regulan. (Destreza)
- B.2.3.2. Analiza y aplica la legislación y código deontológico vigentes relativos al ejercicio de la medicina y del sistema de salud para guiar su propia práctica clínica. (Destreza)
- B.2.3.3. Reconoce y denuncia conductas no profesionales en la práctica clínica, en el marco de las regulaciones institucionales, locales y nacionales. (Destreza)
- B.2.3.4. Participa en la evaluación de sus pares y el establecimiento de normas. (Actitud)
- B.2.3.5. Demuestra compromiso con la salud y el bienestar de sí mismo y de los colegas. (Actitud)
- B.2.3.6. Muestra autoconciencia y sabe controlar factores que influyen en el bienestar personal y el desempeño profesional. (Actitud)
- B.2.3.7. Responsable consigo mismo, incluido el cuidado personal, con el fin de servir a los demás. (Actitud)
- B.2.3.8. Equilibra las exigencias personales y profesionales para una práctica sostenible a lo largo del ciclo de vida del médico. (Actitud)
- B.2.3.9. Estimula el respeto a los colegas y miembros del equipo de salud ante la diversidad de género, edad, cultura, raza, religión, discapacidad y orientación sexual. (Actitud)
- B.2.3.10. Promueve una cultura que reconozca, apoye y responda de manera eficaz a los colegas que necesiten ayuda. (Actitud)

B.3. Humanitarismo

- B.3.1. Aprecia la importancia de los problemas físicos, psicológicos y sociales en la calidad de vida del paciente y familiares. (Actitud)
- B.3.2. Atiende a los pacientes terminales, con disposición para identificar e interpretar las directrices avanzadas en el cuidado al final de la vida, proporcionar consuelo, incluyendo el alivio del dolor, la ansiedad del paciente y el duelo de la familia. (Actitud)
- B.3.3. Reconoce y atiende apropiadamente al llamado "paciente difícil", incluyendo sus desordenes de personalidad y patrones de conducta problemáticos. (Destreza)

C. LIDERAZGO Y GESTIÓN DE EQUIPOS DE SALUD**C.1. Desarrollo Personal e Interpersonal**

- C.1.1. Elabora un juicio independiente y con confianza en sí mismo como clínico permitiendo la toma de decisiones pertinentes y oportunas. (Destreza)
- C.1.2. Toma decisiones propias para la consecución de sus metas, programa sus acciones o intervenciones para aumentar al máximo su efectividad. (Destreza)
- C.1.3. Muestra un alto estándar académico y personal con deseos de mejora permanente. (Actitud)
- C.1.4. Acepta y actúa ante la crítica constructiva identificando los aspectos susceptibles de mejoría y adoptando las estrategias para lograrlo. (Actitud)
- C.1.5. Mantiene la efectividad en el trabajo bajo presión, afrontando sus propias emociones e identificando los factores de estrés manteniendo el equilibrio personal y del equipo. (Destreza)
- C.1.6. Evalúa el desempeño propio y el de sus pares conforme a los criterios establecidos. (Destreza)
- C.1.7. Lidera con el ejemplo. (Destreza)
- C.1.8. Reconoce cuando la salud personal tiene prioridad sobre el trabajo. (Destreza)
- C.1.9. Consolida buenas relaciones individuales y grupales. (Destreza)
- C.1.10. Promueve la empatía. (Actitud)
- C.1.11. Facilita cambios en la atención de salud para mejorar los servicios y los resultados. (Destreza)

C.2. Trabajo en equipo

- C.2.1. Establece y mantiene relaciones positivas con otros médicos y profesionales de la salud, para apoyar la atención colaborativa centrada en las relaciones y la toma de decisiones de forma respetuosa. (Actitud)
- C.2.2. Implementa estrategias para promover el respeto, la comprensión mutua, el manejo de diferencias y la resolución de conflictos, de manera que fomente una cultura de colaboración. (Destreza)
- C.2.3. Trabaja efectivamente con otros profesionales de la salud como líder o miembro de un equipo multidisciplinario, contribuyendo con su propia pericia a la tarea del equipo. (Destreza)

Continuación Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.

C.2.4. Identifica la función, pericia y limitaciones de cada miembro de un equipo multidisciplinario para alcanzar las metas óptimas en el cuidado de un paciente, proyecto de investigación, tarea educacional o responsabilidad administrativa. (Destreza)

C.2.5. Orienta a otros a trabajar efectivamente a través de la planificación y delegación del trabajo. (Destreza)

C.2.6. Crea estrategias para mejorar la capacidad de otros para completar tareas y responsabilidades de manera eficiente.

C.2.7. Entrena y supervisa a otros miembros del equipo de salud, proporcionando una retroalimentación clara y oportuna acerca de su actuación. (Destreza)

D. PRÁCTICA BASADA EN EL CONTEXTO DEL SISTEMA DE SALUD**D.1. Gestión de los Servicios Médicos**

D.1.1. Orienta y realiza de forma efectiva las actividades administrativas pertinentes del servicio médico (ambulatorio y hospitalario); elabora informes, interconsultas, referencias, certificados de defunción, reportes, etc. (Destreza)

D.1.2. Identifica los componentes de la organización del servicio y las funciones del personal que en él trabaja. (Destreza)

D.1.3. Participa efectivamente en las actividades de planificación, facilita y coordina las actividades del personal. (Destreza)

D.1.4. Evalúa el servicio prestado con una metodología sistemática para implementar las mejoras en la atención del paciente. (Destreza)

D.1.5. Promueve el desarrollo de estrategias y sugerencias ante las autoridades respectivas, sobre las necesidades y mejoras en la gestión del servicio. (Destreza)

D.2. Promotor del Sistema de Salud

D.2.1. Comprende la estructura del Sistema Nacional de Salud y el papel activo del médico endocrinólogo en los tres niveles de atención sanitaria. (Destreza)

D.2.2. Analiza los factores que influyen en la distribución eficaz y eficiente de los recursos dedicados a los cuidados y educación para la salud; es consciente de sus limitaciones, teniendo en cuenta la equidad en el acceso a los cuidados y la calidad de los mismos. (Destreza)

D.2.3. Evalúa cómo los tipos de práctica médica y sistemas dispensadores de salud difieren entre sí para ofrecer un servicio costo/efectivo. (Destreza)

D.2.4. Analiza los factores que influyen en las tendencias de morbilidad y mortalidad en la población. (Destreza)

D.2.5. Planifica actividades para la promoción de la salud (identifica poblaciones de riesgo, propone estrategias de prevención con énfasis en la mejora del estilo de vida del paciente). (Destreza)

D.2.6. Aprecia cómo el cuidado de un paciente individual afecta a otros profesionales, la organización del sistema de salud y a la sociedad, y cómo estos elementos afectan su propia práctica. (Actitud)

D.2.7. Defiende la óptima calidad en el cuidado sanitario (individual y colectivo) y orienta a los pacientes en la complejidad del sistema de salud. (Actitud)

D.2.8. Promueve comunidades y poblaciones saludables (dentro y fuera de su ambiente de trabajo), ya sea influyendo en el sistema de salud o apoyando a quienes lo hacen. (Actitud)

D.2.9. Valora la importancia del trabajo en equipo para implementar mejoras en la calidad del sistema de salud. (Actitud)

E. APRENDIZAJE, DOCENCIA Y TUTORÍA**E.1. Aprendizaje continuo y autodirigido**

E.1.1. Identifica en su práctica clínica diaria las propias necesidades de aprendizaje, selecciona el método apropiado para aprender y evaluar los resultados. (Destreza)

E.1.2. Mejora continuamente su práctica profesional basándose en la autoevaluación constante y el aprendizaje permanente. (Actitud)

E.1.3. Demuestra compromiso con el aprendizaje colaborativo para mejorar continuamente la práctica personal y contribuir con las mejoras colectivas en la práctica. (Actitud)

E.2. Uso de la Medicina Basada en la Evidencia como modelo de decisión clínica

E.2.1. Evalúa críticamente las fuentes de información médica y publicaciones científicas según los niveles de evidencia y grados de recomendación para determinar su aplicabilidad en la práctica. (Destreza)

E.2.2. Integra en la toma de decisión para solucionar los problemas del paciente la mejor evidencia científica disponible (Medicina Basada en la Evidencia), las preferencias del paciente y su juicio clínico. (Destreza)

E.2.3. Elaborada durante el encuentro con el paciente las preguntas clínicas que orienten una búsqueda precisa y sistemática de información en las fuentes biomédicas, en formato impreso y/o electrónico. (Destreza)

Continuación Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.

E.2.4. Utiliza racionalmente las pruebas diagnósticas en función de sus características operativas y el cálculo de la probabilidad pretest y post-test para la toma de decisiones clínicas. (Destreza)

E.2.5. Implementa la solución del problema para evaluar los resultados en su práctica clínica, así como las decisiones tomadas en función de estos últimos. (Destreza)

E.3. Disposición para la enseñanza

E.3.1. Identifica la evidencia pertinente y la evalúa a través de criterios específicos para argumentar, demostrar y explicar las razones de sus decisiones clínicas. (Destreza)

E.3.2. Educa al paciente, familiares y/o cuidadores para que participen eficazmente en el cuidado de su salud. (Destreza)

E.3.3. Facilita el aprendizaje de estudiantes, colegas y otros profesionales de la salud a través del uso apropiado de los métodos y experiencias de aprendizaje. (Destreza)

E.3.4. Construye relaciones favorables con los aprendices. (Actitud)

E.3.5. Actúa como supervisor clínico ofreciendo retroalimentación efectiva. (Destreza)

E.3.6. Utiliza adecuadamente los métodos de evaluación del proceso de aprendizaje y los resultados. (Destreza)

E.3.7. Estimula la práctica reflexiva. (Actitud)

E.4. Ejerce el rol de modelo

E.4.1. Representa un ejemplo de buena práctica y ser respetado como profesional de la endocrinología. (Destreza)

F. INVESTIGACIÓN CLÍNICA

F.1. Muestra en su actividad profesional un punto de vista crítico, creativo y escepticismo constructivo orientado hacia la investigación. (Actitud)

F.2. Contribuye al desarrollo de nuevos conocimientos, participando en proyectos de investigación individual y cooperativa, evaluación de calidad, desarrollo y uso de guías de práctica clínica o consensos. (Destreza)

F.3. Identifica áreas de futura investigación para el desarrollo de proyectos. (Destreza)

F.4. Aplica los principios de investigación y ética en la conducción de los trabajos de investigación clínicos. (Destreza)

F.5. Contribuye mediante la investigación a diagnosticar los problemas de salud de la comunidad y establece prioridades para su abordaje. (Destreza)

F.6. Planifica y ejecuta estudios de auditoría clínica de los servicios médicos para mejorar la calidad de estos. (Destreza)

F.7. Presenta y defiende los resultados de los estudios y auditorías clínicas realizadas ante pequeñas y grandes audiencias. (Destreza)

G. AVANCES TECNOLÓGICOS**G.1. Telemedicina y Salud 4.0**

G.1.1. Incorpora el uso de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) para mejorar la calidad de los procesos asistenciales de las patologías endocrino-metabólicas. (Destreza)

G.1.2. Utiliza adecuadamente las TIC para optimizar el cuidado del paciente y otras actividades profesionales (cibersalud). (Actitud)

G.1.3. Emplea efectivamente instrumentos digitales como teléfonos u otros dispositivos (salud móvil) para mejorar la atención sanitaria. (Destreza)

G.1.4. Identifica las tecnologías emergentes (internet de las cosas, inteligencia artificial, big data, simulación, realidad aumentada) como herramientas que pueden optimizar el diagnóstico y tratamiento. (Destreza)

G.1.5. Reconoce los beneficios y las limitaciones de las aplicaciones (Apps) en la especialidad. (Actitud)

G.2. Tecnología en diabetes

G.2.1. Demuestra conocimientos adecuados sobre medidores de glucosa, monitoreo continuo de glucosa, bombas de insulina y sistemas de administración automatizada de insulina (incluidos los componentes individuales), bolígrafos inteligentes, etc.; así como de los avances en los métodos de administración de insulina y sistemas para la toma de decisiones en diabetes. (Destreza)

G.2.2. Identifica las características de accesibilidad de los pacientes a la tecnología en diabetes. (Destreza)

G.2.3. Incorpora el uso de la tecnología en diabetes teniendo en cuenta la accesibilidad del paciente a dicha tecnología. (Destreza)

G.2.4. Conoce las diferentes plataformas de descarga de los datos de monitorización continua de glucosa y de sistemas de infusión de insulina. (Destreza)

Continuación Tabla II. Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo en Venezuela.

- G.2.5. Analiza e interpreta los resultados del monitoreo continuo de glucosa acorde a las pautas o guías actualizadas para la toma de decisiones con relación al control metabólico de los pacientes. (Destreza)
- G.2.6. Demuestra capacidad para configurar y cambiar configuraciones en bombas de insulina y sistemas automatizados de administración de insulina. (Destreza)
- G.2.7. Evalúa el uso eficaz de la tecnología en diabetes basándose en los resultados de su práctica. (Destreza)
- G.2.8. Identifica recursos y apoya métodos de promoción de políticas de salud para el acceso y uso apropiado de la tecnología. (Destreza)
- G.2.9. Utiliza estrategias y plan de educación del paciente, familiares y cuidadores para respaldar un compromiso seguro, competente y exitoso con la tecnología. (Destreza)
- G.2.10. Crea y utiliza un enfoque de equipo de salud para la integración de la tecnología en la atención de la diabetes. (Destreza)
- G.2.11. Demuestra comprensión de las disparidades en la utilización de la tecnología. (Actitud)

DISCUSIÓN

Los programas de postgrado que conducen al Título de Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (al igual que las demás especialidades) deben tener un Perfil de Competencia Profesional detallado, que permita estructurar unidades de aprendizaje que integren las Capacidades (H/D), Valores (A) y los Conocimientos para formar el profesional que exige la sociedad contemporánea. Los postgrados deben formar un profesional competente para la atención de los pacientes, respetando los valores culturales, humanísticos y éticos del paciente y su familia y en el marco de la deontología médica¹⁴. Así mismo, el Endocrinólogo debe ser un médico capaz de trabajar cooperativamente en equipos interdisciplinarios, que pueda desempeñarse con eficacia en cualquier lugar del país y que tenga conocimientos suficientes para planificar y evaluar servicios y recursos de salud.

La finalidad de este trabajo fue construir el panel de Capacidades (H/D) y Valores (A) del Médico Endocrinólogo en Venezuela. El Perfil de Competencia Profesional obtenido quedó constituido por 7 áreas de la competencia profesional y 140 CN-III (H/D y A). Representa el producto del trabajo colaborativo del panel de expertos conformado por miembros de la SVEM, profesores y colaboradores docentes de todos los postgrados de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del país.

Este Perfil tiene similitudes con el Perfil de

Competencia Profesional del Médico Internista Venezolano²⁹ en el cual se describen 6 áreas de competencia profesional y 118 CN-III. Las áreas de la competencia profesional aprobadas también tienen similitudes a las descritas por ACGME²¹, CanMEDs²² y la ESE²⁴. Estos perfiles comparten aspectos éticos, de desarrollo de habilidades de comunicación, profesionalidad, liderazgo, trabajo en equipo, respeto por las diferencias, educación, aprendizaje autodirigido e investigación. En el Perfil del Endocrinólogo Venezolano se aprobaron competencias relacionadas con los avances tecnológicos que no habían sido descritas en los modelos anteriores.

El desafío del desarrollo de la competencia profesional implica cambios, actualización, preparación y, sobre todo, compromiso de los docentes para crear, construir y abrirse a nuevas experiencias que pongan al residente en la situación, no sólo de adquirir el conocimiento, sino de aplicarlo a diversos contextos propios del desempeño profesional y social, lo cual implica la adquisición y el perfeccionamiento de H/D y A, lo que finalmente conforma su competencia profesional¹⁴.

Este trabajo de investigación busca el desarrollo pleno de la competencia del Endocrinólogo, lo cual mejorará su desempeño profesional favoreciendo al estudiante, al paciente y a la comunidad. El estudio no ocasionará sesgo o discriminación ni imposición sobre otros regímenes educativos de postgrado de Endocrinología en el país, el propósito es servir de modelo para el desarrollo

de adaptaciones en cada programa en las diferentes regiones de Venezuela. Se trata de armonizar la formación de los médicos Endocrinólogos Venezolanos a través de la transformación curricular (EMBC) de los postgrados de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas de nuestro país. Es un trabajo original en el área de la Endocrinología que contribuirá a mejorar la calidad de la educación médica venezolana y la atención sanitaria con equidad para todos.

Es importante tener en cuenta que la formación profesional es progresiva y de por vida y que todas las áreas que conforman esta especialidad tienen avances que son indetenibles. Por lo tanto, el Perfil de Competencia Profesional es dinámico, es necesario continuar adaptándolo a los diferentes cambios (demográficos, epidemiológicos, científico-tecnológicos, culturales, éticos, económicos, laborales, político-jurídicos, entre otros) con el propósito de formar un profesional adecuado a los nuevos retos y desafíos que nos impone un mundo globalizado.

Como resultado de esta investigación se concluye que el Perfil de Competencia Profesional del Endocrinólogo desarrollado representa el ideal de esta especialidad en Venezuela y debe ser incorporado en los programas de estudios de postgrado con la finalidad de construir al individuo que va a representar esta función. Es muy importante incentivar y motivar a todos los profesores y colaboradores docentes de todos los postgrados de Endocrinología de nuestro país para adecuar el diseño curricular para la formación de Endocrinólogos que cumplan con el Perfil de Competencia Profesional requerido.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento de la investigación fue realizado por los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorantes-Álvarez LM, Medina-Bravo P. Ernest Starling y el nacimiento de la Endocrinología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:307-309. Consultado 22 Mar 2025. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000500002.
2. Rojas W, Morales M. Tendencias en la formación de especialistas en endocrinología a nivel internacional y nacional. Una mirada reflexiva a las competencias del programa de especialización en Endocrinología de la FUCS 2017. Consultado 25 Feb 2023. Disponible en: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/778>.
3. Gharib H, Hodgson S. Endocrine University: evolution of a novel educational program. *Endocrine Pract* 2006;12:223-226. doi:10.4158/EP.12.2.223.
4. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Historia. Consultado 20 Mar 2025. Disponible en: <https://www.svemonline.org/historia/>.
5. Patiño Torres MJ. Lineamientos Generales para la Educación Médica Basada en la Competencia Profesional. *Docencia Universitaria* 2014;15:3-22. Consultado 25 Feb 2023. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_docu/article/view/8459/8351.
6. Patiño Torres MJ. Modelo socio-cognitivo: Teoría educativa y de diseño curricular. *Med Interna (Caracas)* 2006;22:17-40. Consultado 25 Feb 2023. Disponible en: <https://svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/05/Modelo-SC-Teoria-Educ.pdf>.
7. García-García JA, González-Martínez JF, Estrada-Aguilar L, Uriega-González PS. Educación médica basada en competencias *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73:57-69. Consultado 22 Mar 2025. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2010/hg101k.pdf>.
8. Argudín Vázquez Y. Educación basada en competencias: nociones y antecedentes. In: Argudín Y, ed. *Educación basada en competencias*. México: Editorial Trillas; 2005:7-10.
9. Patiño M, Pérez J. Educación Médica: Uso del Modelo Socio-Cognitivo para el diseño de un currículo por competencia. *Med Interna (Caracas)* 2010;26:16-26. Consultado 25 Feb 2023. Disponible en: https://www.svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/07/V26_N1.pdf.
10. Guzmán C, Galindo M, Martínez F, Carolla C, Amaro S, Bustamante Y, Campos J, Goncalves J, Nessi A, Vásquez A. Perfil de Competencia Profesional: Experiencia de creación en la Escuela de Bioanálisis-UCV. *Revista de la Facultad de Medicina UCV* 2020;43(2). Consultado 25 Feb 2023. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_fmied/article/view/18810.
11. Soto-Aguilera C, Robles-Rivera K, Fajardo-Ortiz G, Ortiz-Montalvo A, Hamui-Sutton A. Actividades profesionales confiables (APROC): un enfoque de competencias para el perfil médico. *FEM (Ed. impresa)* 2016;19:55-62. Consultado 25 Feb 2023. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2014-98322016000100010&lng=es.
12. Frank JR, Snell LS, Cate OT, Holmboe ES, Carraccio C, Swing SR, Harris P, Glasgow NJ, Campbell C,

- Dath D, et al. Competency-based medical education: theory to practice. *Med Teach* 2010;32:638-645. doi: 10.3109/0142159X.2010.501190.
13. Morcke A, Dornan T, Eika B. Outcome (competency) based education: an exploration of its origins, theoretical basis, and empirical evidence. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2013;18:851-863. doi: 10.1007/s10459-012-9405-9.
 14. Patiño M, Pérez JF, Vera ER. El currículo de la educación médica en Venezuela. *Tendencias y Realidades: El Currículo por Competencia. Med Interna (Caracas)* 2013;29:17-33. Accesado 11 Ene 2023. Disponible en: https://svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/07/v29_N1.pdf.
 15. Patiño M, Marulanda M, Durán M. Educación médica en América Latina: Venezuela. *Educ Med* 2018;19(S1):60-65. doi: 10.1016/j.edumed.2018.03.011.
 16. The Canadian Medical Education Directives for Specialists (CanMEDS). Accesado 08 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.royalcollege.ca/rcsite/canmeds/about-canmeds-e>.
 17. Swing S. The ACGME outcome project: retrospective and prospective. *Med Teach* 2007;29:648-654. doi: 10.1080/01421590701392903.
 18. General Medical Council's Tomorrow's Doctors. Accesado 08 Feb 2023. Disponible en: <https://www.educacionmedica.net/pdf/documentos/modelos/tomorrowdoc.pdf>.
 19. Simpson J, Furnace J, Crosby J, Cumming A, Evans P, Friedman M, Harden R, Lloyd D, McKenzie H, McLachlan J, et al. The Scottish doctor-learning outcomes for the medical undergraduate in Scotland: a foundation for competent and reflective practitioners. *Med Teach* 2002;24:136-143. doi: 10.1080/01421590220120713.
 20. Van Loon KA, Driessen EW, Teunissen PW, Scheele F. Experiences with EPAs, potential benefits and pitfalls. *Med Teach* 2014;36:698-702. doi:10.3109/0142159X.2014.909588.
 21. ACGME Program Requirements for Graduate Medical Education in Endocrinology, Diabetes, and Metabolism 2022. Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: https://www.acgme.org/globalassets/pfassets/programrequirements/143_endocrinologydiabetesmetabolism_2022.pdf.
 22. The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada Endocrinology and Metabolism Competencies 2013. Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: https://www.royalcollege.ca/rcsite/documents/ibd/endocrinology_and_metabolism_otr_e.pdf.
 23. The European Society of Endocrinology Recommended Curriculum of Specialization in Clinical Endocrinology, Diabetes and Metabolism 2019 Accesado 15 Ene 2023. Disponible en <https://www.es-e-hormones.org/media/2073/es-e-curriculum.pdf>.
 24. Luger A, Durkan M, Christ-Crain M, Marques P. European Society of Endocrinology Curriculum and Training Recommendation in Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2024;191:R71-R77. doi: 10.1093/ejendo/lvae141.
 25. Motta A, Milena V. Competency Matrix for Medical Residency Programmes in Endocrinology and Metabolism. *Rev Bras Educ Med* 2019;43:95-206.
 26. Programa de la Residencia de Endocrinología y Metabolismo en adultos. Modalidad: Aprendizaje Basado en Competencias 2022. Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2022/03/Programa-de-endocrinologia.pdf>.
 27. Universidad de Chile. Programa de Formación conducente al Título de Profesional Especialista en Endocrinología Pediátrica 2017. Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: https://www.uchile.cl/documentos/programa-titulo-de-profesional-especialista-en-pediatria_999605038.pdf.
 28. Patiño Torres MJ, Troccoli M, Suárez L, López de Ayala C, Navas T, Hernández E, La Riva E, Hernández E. Perfil de competencia profesional del médico internista Venezolano: referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia. *Med Interna (Caracas)* 2013;29:34-41. (Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: https://svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/07/v29_N1.pdf).
 29. Patiño Torres MJ, Troccoli M, Suárez L, Tarazona C, López C, Hernández E, Ayala J, Balducci V, Rojano J, Vera E. Actualización 2016 Perfil de Competencia profesional del Médico Internista Venezolano. Referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional. *Med Interna (Caracas)* 2016;32:91-98. Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: <https://svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/05/Perfil-de-Competencia-profesional-Med-Intern-a-SVMI.pdf>.
 30. Piñango S, Cantele H, Balda E, Patiño M, Level L, Guerra O, Vivas J, Pérez R, Benítez G. Perfil de Competencia del Cirujano General en Venezuela. Estudio Delphi. *Rev Venez Cir* 2022;75:10-23. Accesado 15 Ene 2023. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j5v5d>.
 31. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-80. doi: 10.1136/bmj.311.7001.376.
 32. Roberts-Davis M, Read S. Clinical role clarification: using the Delphi method to establish similarities and differences between nurse practitioners and clinical nurse specialists. *J Clin Nurs* 2001;10:33-43. doi: 10.1046/j.1365-2702.2001.00437.x.

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

Maryury Vinces Majojo¹, Alba J. Salas Paredes^{1,2}, Mariela Paoli¹, Karla B. Molina Pérez², José Gustavo Salas Duran².

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ²Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 76-87.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de la dapagliflozina sobre la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la relación albuminuria/creatinuria (UACR) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con el tratamiento estándar.

Método: Ensayo clínico aleatorizado. Se incluyeron 47 pacientes con DM2, de 25 a 85 años, con TFG ≥ 30 y ≤ 60 ml/min/1,73m². Se dividieron en dos grupos: grupo dapagliflozina 10 mg (n:23) y grupo control (n:24). Se realizó valoración clínica y antropométrica, toma de muestra para hematología completa, glucosa basal, Hb glicada, perfil lipídico, creatinina sérica y UACR; se calculó la TFG por CK-EPI y la estadificación KDIGO. Se evaluaron al inicio, a los 3 y a los 6 meses de seguimiento.

Resultados: El sexo femenino representó el 66%, la edad promedio fue de 68,27 \pm 8,05 años, la duración de la DM2 fue mayor de 10 años en un 66%. En el grupo dapagliflozina se evidenció a los 6 meses disminución significativa del peso, del índice de masa corporal (IMC), de la circunferencia abdominal (CA) (p<0,005) y de la UACR (p<0,05) en comparación con el grupo control. Además, hubo disminución de la glucosa basal, colesterol LDL (LDL-C) y aumento del hematocrito (p<0,05). En el grupo control se observó disminución de la creatinina y aumento en la TFG (p<0,05).

Conclusión: La dapagliflozina disminuye significativamente la UACR, la glucosa basal, el LDL-C, el peso, el IMC y la CA, mejorando el riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal diabética.

Palabras claves: Dapagliflozina; diabetes mellitus tipo 2; UACR; enfermedad renal diabética.

EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN ON DIABETIC KIDNEY DISEASE BEYOND GLYCEMIC CONTROL.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of dapagliflozin on glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria-to-creatinuria ratio (UACR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared with standard treatment.

Methods: Randomized clinical trial. Forty-seven patients with DM2, aged 25 to 85 years, with GFR ≥ 30 and ≤ 60 ml/min/1.73 m² were included. They were divided into two groups: dapagliflozin 10 mg group (n: 23) and control group (n: 24). A clinical and anthropometric assessment was performed, and samples were taken for complete blood count, basal glucose, glycated Hb, lipid profile, serum creatinine, UACR. GFR was calculated by CK-EPI and KDIGO staging. The evaluation was done at baseline, and at 3 and 6 months of follow-up.

Artículo recibido en: marzo 2025. Aceptado para publicación en: mayo 2025.

Dirigir correspondencia a: Maryury Vinces. Email: maryurymajojo@gmail.com

Results: Females accounted for 66%, mean age was 68.27±8.05 years, the duration of T2DM was >10 years in 66%. In the dapagliflozin group, a significant decrease in weight, body mass index (BMI), abdominal circumference (AC) ($p<0.005$), and UACR ($p<0.05$) was seen after 6 months compared to the control group. In addition, there was a decrease in basal glucose, LDL cholesterol (LDL-C), and an increase in hematocrit ($p<0.05$). In the control group, a decrease in creatinine and an increase in GFR ($p<0.05$) was observed.

Conclusion: Dapagliflozin significantly decreases UACR, basal glucose, LDL-C, weight, BMI and AC, improving cardiovascular risk and progression of diabetic kidney disease.

Keywords: Dapagliflozin; diabetes mellitus type 2; UACR; diabetic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es una de las complicaciones microangiopáticas más severas de la DM2¹⁻³ y es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal⁴⁻⁷. Se manifiesta habitualmente por disminución progresiva de la función renal, acompañada o no de proteinuria e hipertensión arterial (HTA), es una enfermedad compleja y heterogénea con numerosas vías etiológicas superpuestas, que activan la señalización intracelular para la expresión génica proinflamatoria y profibrótica con la producción de una serie de mediadores para la lesión celular⁸⁻¹⁰.

La ERD suele ser un diagnóstico basado en la presencia de albuminuria y/o tasa de filtración glomerular (TFG) reducida, en ausencia de signos o síntomas de otras causas primarias de daño renal^{9,11,12}. Se considera que la presentación típica de la ERD incluye una diabetes de larga duración, retinopatía, albuminuria sin hematuria macroscópica y pérdida gradualmente progresiva de la TFG^{8,13,14}.

Debido a la alta incidencia de morbilidad y mortalidad asociada con la ERD, existe un gran interés en reducir el desarrollo de la enfermedad y disminuir el riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares¹⁵⁻¹⁸. La estadificación de la enfermedad renal, como factor de riesgo cardiovascular, realizada por la organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) consiste en la estimación de la función renal mediante la ecuación de CKD-EPI para el cálculo de la TFG basadas en la determinación de

la creatinina sérica y edad, y la evaluación de la albuminuria mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina, determinando así el riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal crónica (ERC) por KDIGO. El riesgo de sufrir una complicación cardiovascular mayor aumenta desde un 43% en la ERC grado 3a por KDIGO hasta >300% en grados 4-5 con respecto a individuos sin ERC¹⁹⁻²². Es importante resaltar que el estadio temprano de la ERC no se identifica como resultado de los síntomas, se diagnóstica a través de exámenes de rutina. Tanto la Asociación Americana De Diabetes (ADA)^{8,23,24} como la KDIGO recomiendan la detección anual de ERC en pacientes con DM2^{15,25}.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), también llamados gliflozinas, son una nueva clase de fármacos anti-diabéticos que actúan en estos cotransportadores que se expresan en el túbulo proximal y median la reabsorción de aproximadamente el 90% de la carga de glucosa filtrada²⁶⁻²⁹. Actualmente existen cuatro iSGLT2 comercializados, con diferentes dosis: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, y ertugliflozina. Estos agentes tienen efectos beneficiosos que se extienden más allá del control glucémico e incluyen pérdida de peso, protección contra los principales eventos cardiovasculares, reducción de la presión arterial y retraso de la progresión de la ERC, por lo que, se recomiendan para las personas con ERC con o sin diabetes tipo 2^{14,30-32}.

Estas recomendaciones se basan en estudios científicos como el CREDENCE en el que encontraron que la canagliflozina se asoció con una

reducción del 34% en el riesgo de enfermedad renal terminal¹⁶. Asimismo, el estudio DAPA-CKD que incluyeron pacientes con o sin DM2 y TFG de 25 a <75 ml/min/1,73m² con albuminuria, concluyeron que la dapagliflozina se asoció a reducción del 17% de eventos cardiovasculares y del 32% en el riesgo de mortalidad, independientemente de la presencia o ausencia de DM2. Un subanálisis en 293 sujetos con ERC en estadio 4 y albuminuria, demostró la seguridad y eficacia de la dapagliflozina en TFG bajas. Aunque la experiencia sobre el beneficio renal sigue siendo limitada para pacientes con TFG <20 ml/min por 1,73 m², se debe tener en cuenta que los iSGLT2 se pueden continuar incluso si los pacientes están en diálisis¹⁷. En el estudio EMPA-KIDNEY, estudio aleatorizado que incluyó a 6609 pacientes con o sin DM2, con TFG de 20 a 90 ml/min/1,73 m² y relación albuminuria/creatininuria (UACR) \geq 200 mg/g, encontraron que la empagliflozina reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en un 28% en comparación con el placebo¹⁸. Los tres estudios fueron interrumpidos por alcanzar los resultados primarios o por motivos de eficacia comprobada.

Estos beneficios renales ocurren porque afectan la vía del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA); al disminuir la renina a través de la reducción de la reabsorción de sodio y la regulación negativa de esta vía, se obtiene la renoprotección. Al modular la hemodinámica renal, pueden reducir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración, el barotrauma y la albuminuria, esta última mejora también por el aumento de la sensibilidad a la insulina en los podocitos que previene la lesión de los mismos^{20,33,34}. Se ha demostrado también que provocan un cambio en la utilización del sustrato, de la glucosa a los ácidos grasos libres^{19,35}. Este cambio en los podocitos, en las células mesangiales y las células tubulares proximales induce una reducción de los niveles intracelulares de metabolitos lipídicos tóxicos, como los acil CoA grasos, el diacilglicerol y las ceramidas, reduciendo de esta manera el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático y los procesos proinflamatorios y fibróticos^{20,36,37}.

Aunque los órganos diana afectados en la diabetes son muchos, las complicaciones cardiorrenales tienen el mayor impacto en términos de morbilidad, mortalidad y carga del sistema nacional de salud, por eso la importancia de su prevención. Por todo lo antes expuesto se plantea que los iSGLT2 no solo mejoran el control glucémico, sino que pueden retrasar la progresión del daño renal en los pacientes con DM2, por lo que se planteó como objetivo en el presente trabajo evaluar el impacto de la dapagliflozina en la TFG y la UACR en comparación con el tratamiento estándar en los pacientes con DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se realizó un estudio longitudinal, ensayo clínico aleatorizado. Se realizaron pruebas confirmatorias de ERC (TFG \geq 30 y \leq 60 ml/min/1,73m² y UACR >30 mg/g) en 185 pacientes voluntarios con diagnóstico de >3 años de DM2, con edades comprendidas entre 25 y 85 años, de ambos sexos, desde noviembre del 2023 hasta julio del 2024; de ellos, 47 pacientes cumplieron con estos criterios de inclusión. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: grupo de intervención de 23 pacientes, a quienes se les añadió dapagliflozina 10 mg/día al tratamiento estándar que recibían, el cual consistía en: 43% insulina de acción intermedia y prolongada, 22% metformina, 22% otros hipoglucemiantes, 13% insulina + hipoglucemiantes orales, así como tratamiento antihipertensivo y/o de protección renal, 70% ARA II, 13% IECA y 17% ningún tratamiento. El grupo control de 24 pacientes sin dapagliflozina, recibían el tratamiento usual: 46% metformina, 21% insulina de acción intermedia y prolongada, 17% otros hipoglucemiantes, 12% insulina + hipoglucemiantes orales, 4% dietoterapia, así como tratamiento antihipertensivo y/o de protección renal 75% ARA II, 12% IECA y 13 ningún tratamiento.

Se consideraron criterios de exclusión: pacientes con hiperplasia prostática grado IV, prolapso vaginal grado III, insuficiencia renal aguda, infección de vías urinarias a repetición, y recibir

8 semanas previas algún iSGLT2. Se realizaron ajustes de tratamiento metabólico de acuerdo al control. La división en grupos fue realizada de forma aleatorizada con el mismo número de oportunidades para cada grupo, por sorteo. El protocolo de estudio fue evaluado por el Comité de Ética del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (Mérida, Venezuela); una vez aprobado, los participantes del estudio fueron informados de las características del mismo y se obtuvo por escrito su consentimiento de acuerdo a las normas internacionales establecidas en la declaración de Helsinki.

Diseño experimental: A todos los participantes se les realizó evaluación clínica y se completó el formato de datos. Se registraron los parámetros de peso, talla, circunferencia abdominal (CA), frecuencia cardíaca y se calculó el IMC por Fórmula de Quetelec ($\text{IMC} = \text{Peso} / \text{Talla en m}^2$). La presión arterial se registró por método auscultatorio. Se tomó por venopunción muestra de sangre de 6 ml y en el plasma fresco se cuantificó la concentración de glucosa en ayunas, hemoglobina glicada (A1C), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C), hematología y creatinina. En orina parcial se realizó UACR. Con el resultado de creatinina se calculó la TFG por CKD-EPI¹². Posteriormente, se calculó el riesgo de KDIGO, (organización Kidney Disease Improving Global Outcomes), que clasifica el riesgo cardiovascular y de progresión de ERC en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, según la combinación de resultados de la TFG y la UACR. Estos procedimientos se realizaron a los 0, 3 y 6 meses de seguimiento en el grupo de tratamiento con dapagliflozina y en el grupo control. Además, se realizó comparación del resultado basal de la UACR con el resultado a los 3 y 6 meses, clasificando a los pacientes en cada grupo en mejoró y no mejoró la UACR. Las concentraciones plasmáticas de glucosa, TG, CT, HDL-C se cuantificaron por método enzimático. El LDL-C se calculó mediante la fórmula de Friedwald: $\text{LDL-C} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{HDL-C})$. La albuminuria en orina parcial se cuantificó por método de turbidimetría, la creatinina sérica

y creatinuria por método jaffé. La A1C por Nycocard.

Análisis estadístico: Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio y desviación estándar ($X \pm DE$) y las variables categóricas en número absoluto y porcentaje. Para establecer las diferencias entre las medias de las variables continuas se aplicó la prueba t de Student pareada y no pareada. Las variables categóricas se analizaron con la prueba chi cuadrado y McNemar. Se estableció un valor $p < 0,05$ como significativo. Los datos se procesaron con el programa Statistical Package for The Social Sciences, Versión 22.0 (S.P.S.S.).

RESULTADOS

De los 47 pacientes en estudio, se presentó con mayor porcentaje el sexo femenino con un 66%, la edad promedio fue de $68,27 \pm 8,05$, el tiempo de diagnóstico de DM2 predominó >10 años en un 66% y la HTA fue mayor en los pacientes con dapagliflozina con un 73,9% sin presentar diferencia entre ambos grupos. En el estado nutricional en ambos grupos predominó el normopeso en 46,8%, seguido de obesidad y sobrepeso 27,6% y 25,5%, respectivamente (Tabla I).

En la tabla II se muestran los datos clínicos y antropométricos basales en los grupos de estudio, evidenciándose que el peso, el IMC, la CA, la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca eran similares entre los grupos. Los datos bioquímicos basales de los grupos en estudio se observan en la tabla III. Las variables Hb, Hct, glucosa, creatinina sérica, UACR y el perfil lipídico eran similares en ambos grupos, a diferencia de la A1C que presentó valores significativamente más elevados en el grupo de dapagliflozina con respecto al grupo control ($p < 0,05$). A pesar de que el grupo de dapagliflozina tenía una TFG menor ($47,99 \pm 7,38$) y el grupo control una UACR mayor ($221,73 \pm 409,12$), esta diferencia no presentó significancia estadística.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de la población en estudio.

Variables	Grupo Control n=24	Grupo Dapagliflozina n=23	Total n=47
Sexo			
Masculino	09 (37,50)	07 (30,40)	16 (34,00)
Femenino	15 (62,50)	16 (69,60)	31 (66,00)
Edad (años)	68,29 ± 7,89	68,26 ± 8,38	68,27 ± 8,05
Tiempo de DM2			
≤ de 10 años	10 (41,60)	06 (26,10)	16 (34,00)
> de 10 años	14 (58,30)	17 (73,90)	31 (66,00)
HTA	16 (66,70)	17 (73,90)	33 (70,20)
Actividad Física	14 (58,30)	12 (52,20)	26 (55,30)
Antecedentes familiares de DM2	21 (87,50)	15 (65,20)	36 (76,60)
Estado nutricional			
Normo peso	11 (45,80)	11 (47,80)	22 (46,80)
Sobrepeso	07 (29,20)	05 (21,70)	12 (25,50)
Obesidad	06 (25,00)	07 (39,40)	13 (27,60)

Datos de variables categóricas en n (%) y variables continuas en X±DE. DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; HTA: Hipertensión arterial.

Tabla II. Datos clínicos y antropométricos basales en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24	Grupo Dapagliflozina n=23	Total n=47
Peso (kg)	63,81 ± 14,87	67,06 ± 16,17	65,40 ± 15,44
Talla (cm)	156,16 ± 9,72	157,72 ± 12,92	156,92 ± 11,30
IMC (kg/m²)	26,00 ± 4,62	26,85 ± 4,94	26,42 ± 4,75
CA (cm)	92,72 ± 11,87	94,10 ± 12,44	93,40 ± 12,04
TAS (mm/Hg)	131,04 ± 21,60	132,91 ± 22,68	131,96 ± 21,91
TAD (mm/Hg)	73,88 ± 11,34	74,61 ± 11,22	74,23 ± 11,16
FC (lpm)	79,42 ± 14,68	76,35 ± 12,44	77,91 ± 13,57

Datos en X±DE. IMC: Índice de masa corporal, CA: circunferencia abdominal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

Tabla III. Datos bioquímicos basales en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24	Grupo Dapagliflozina n=23	Total n=47
Hb (g/dl)	13,90 ± 2,15	14,70 ± 1,14	14,29 ± 1,76
Hct (%)	41,87 ± 6,01	43,33 ± 3,09	42,58 ± 4,81
Glucosa (mg/dl)	116,16 ± 43,65	128,39 ± 28,82	122,14 ± 37,25
Creatinina (mg/dl)	1,23 ± 0,20	1,26 ± 0,17	1,24 ± 0,18
TFG (ml/min/1.73m²)	51,10 ± 5,47	47,99 ± 7,38	49,58 ± 6,59
UACR (mg/g)	221,73 ± 409,12	213,14 ± 305,33	217,53 ± 358,18
A1C (%)	7,30 ± 1,43	8,63 ± 2,24*	7,95 ± 1,97
CT (mg/dl)	188,31 ± 49,99	183,82 ± 36,09	186,11 ± 43,33
HDL-C (mg/dl)	41,36 ± 5,54	42,08 ± 4,33	41,71 ± 4,95
LDL-C (mg/dl)	102,59 ± 42,63	109,84 ± 37,90	106,13 ± 40,12
TG (mg/dl)	176,59 ± 49,97	159,52 ± 46,85	168,28 ± 48,71

Datos en X±DE, y n (%). Hb: hemoglobina, Hct: hematocrito, TFG: tasa de filtración glomerular, UACR: relación albuminuria/creatininuria, A1C: hemoglobina glicosilada, HDL-C: colesterol de alta densidad, LDL-C: colesterol de baja densidad, TG: Triglicéridos. * p<0,05 vs grupo control.

Con respecto a las variables antropométricas y clínicas basales, a los tres y seis meses, se observa que en el grupo de dapagliflozina hubo disminución significativa del peso, IMC y CA con una $p < 0,05$. La tensión arterial sistólica mostró disminución significativa solo entre los tres y seis meses en este grupo, mientras que el grupo control presentó aumento significativo de la misma ($p < 0,05$). No se observó diferencia

significativa en las tensiones arteriales diastólicas en los grupos, a pesar de que en el grupo de dapagliflozina hubo una disminución de 5,04 mmHg a los seis meses (Tabla IV). Al comparar las variables entre el grupo control y dapagliflozina solo se observó un valor significativamente más bajo en la tensión arterial sistólica a los seis meses en el grupo dapagliflozina ($p < 0,05$).

Tabla IV. Variables antropométricas y clínicas basales, a los tres y 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Peso (kg)	63,81 ± 14,87	63,84 ± 15,05	64,10 ± 15,15	67,06 ± 16,17	65,63 ± 15,59*	65,08 ± 15,97*
IMC (kg/m²)	26,00 ± 4,62	26,10 ± 4,59	26,13 ± 4,62	26,85 ± 4,94	26,29 ± 4,47*	26,18 ± 4,35*
CA (cm)	92,72 ± 11,87	93,08 ± 12,92	93,87 ± 12,43	94,10 ± 12,44	92,45 ± 11,88*	91,17 ± 11,68*‡
TAS (mm/Hg)	131,04 ± 21,60	130,30 ± 15,75	139,38 ± 22,96‡	132,91 ± 22,68	128,65 ± 20,43	125,04 ± 13,65*‡
TAD (mm/Hg)	73,88 ± 11,34	72,29 ± 12,88	72,00 ± 12,80	74,61 ± 11,22	70,57 ± 09,83	69,57 ± 7,73

IMC: índice de masa corporal, CA: circunferencia abdominal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, Datos en X±DE, * $p < 0,009$ basal vs 3 y 6 meses; ‡ $p < 0,05$ 3 meses vs 6 meses; † $p < 0,05$ dapagliflozina vs control a los 6 meses.

En la tabla V se muestran los parámetros metabólicos basales, a los tres y seis meses en los grupos de estudio. Se evidencia que la Hb y el Hcto aumentaron significativamente a los 3 meses con respecto al valor basal en el grupo con dapagliflozina ($p < 0,05$), significancia no observada a los seis meses, pero al comparar estas variables con el grupo control presentó valores significativamente más altos a los 3 y 6 meses. En el grupo de dapagliflozina disminuyó significativamente el CT, el HDL-C y la glucosa a los 3 meses, y a los 6 meses, disminuyeron la glucosa, la A1c y el LDL-C ($p < 0,05$); al comparar las variables de este grupo entre los 3 y 6 meses, hubo disminución significativa de los TG con una $p < 0,05$. Se observaron resultados diferentes en el grupo control donde se observó un aumento de la A1C a los 3 meses, pero un descenso de la glucosa y los TG a los 6 meses ($p < 0,05$). En el grupo dapagliflozina 2 pacientes disminuyeron los requerimientos de insulina hasta lograr su control metabólico con hipoglucemiantes orales. La única complicación documentada fue infección de las vías urinarias

en una paciente en cada grupo. El porcentaje de pacientes con mejoría de la A1C fue del 56,5% en el grupo dapagliflozina y del 41,6% en el grupo control sin presentar significancia estadística.

Los parámetros renales basales, a los 3 y 6 meses en ambos grupos se pueden observar en la tabla VI. En el grupo control se evidencia una disminución significativa de la creatinina ($p < 0,05$) y por consiguiente un aumento significativo de la TFG a los 3 y 6 meses ($p < 0,05$). En el grupo de dapagliflozina se evidencia a los 3 y 6 meses disminución significativa de la UACR con una $p < 0,05$ y aumento significativo de la TFG a los 6 meses. El porcentaje de descenso del valor de la UACR se observó en el grupo dapagliflozina en un 59,17%, descenso no observado en el grupo control.

En la Figura 1 se puede evidenciar que en ambos grupos un porcentaje importante de pacientes mostraron mejoría de la UACR, observándose que el mayor porcentaje lo presentó el grupo

dapagliflozina con un 81,8% (n=18) a los 6 meses vs un 58,3% (n=14) del grupo control, aunque no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

En la tabla VII, se evidencia que al inicio del estudio el riesgo KDIGO en ambos grupos se distribuyó en el riesgo alto y muy alto, se observa que durante los 3 y 6 meses en ambos grupos existió redistribución sin significancia estadística, donde al final del estudio en el grupo control

se observó que el riesgo muy alto disminuyó solo 1 paciente y el alto en 11 pacientes que se redistribuyeron en riesgo moderado y bajo riesgo, 7 y 4 respectivamente, a diferencia del grupo dapagliflozina donde se evidencia reestabilización importante en el grupo muy alto con disminución de 5 pacientes y en el grupo alto con 6 pacientes, estos 11 pacientes pasaron a riesgo moderado.

Tabla V. Variables metabólicas basales, a los tres y 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Hb (g/dl)	13,90 ± 2,15	13,83 ± 1,73	13,69 ± 1,97	14,70 ± 1,14	15,40 ± 1,67*↓	15,04 ± 1,53↓
Hct (%)	41,87 ± 6,01	41,08 ± 5,22	41,50 ± 5,77	43,33 ± 3,09	45,82 ± 5,00*↓	45,36 ± 4,80↓
Glucosa (mg/dl)	116,16 ± 43,65	113,66 ± 30,88	95,58 ± 22,19*↓↓	128,39 ± 28,82	110,21 ± 32,24*	111,45 ± 28,75*
A1C (%)	7,30 ± 1,43	8,25 ± 2,39*	7,53 ± 1,70	8,63 ± 2,24	8,46 ± 1,61	8,44 ± 1,83*
CT (mg/dl)	188,31 ± 49,99	164,16 ± 44,98	177,16 ± 42,86	183,82 ± 36,09	163,52 ± 28,17*	162,44 ± 31,21
HDL-C (mg/dl)	41,36 ± 5,54	40,54 ± 3,95	41,54 ± 3,53	42,08 ± 4,33	40,86 ± 4,75*	41,21 ± 3,61
LDL-C (mg/dl)	102,59 ± 42,63	91,20 ± 43,84	103,74 ± 43,71	109,84 ± 37,90	88,95 ± 30,71	88,42 ± 34,28*
TG (mg/dl)	176,59 ± 49,97	168,04 ± 35,45	159,75 ± 38,11*	159,52 ± 46,85	179,65 ± 45,54	152,64 ± 28,29↓

Datos en X±DE. Hb: hemoglobina, Hct: hematocrito, A1C: hemoglobina glicosilada, HDL-C: colesterol de alta densidad, LDL-C: colesterol de baja densidad, TG: triglicéridos. * p<0,05 basal vs 3 y 6 meses, ↓p<0,05 dapagliflozina vs control a los 3 y 6 meses; ↓↓p< 0,05 3 meses vs 6 meses.

Tabla VI. Variables renales basales, a los tres y 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Creatinina (mg/dl)	1,23 ± 0,20	1,13 ± 0,21*	1,06 ± 0,28*	1,26 ± 0,17	1,22 ± 0,25	1,14 ± 0,23*
TFG (ml/min/1.73m ²)	51,10 ± 5,47	57,54 ± 11,34*	63,21 ± 18,37*	47,99 ± 7,38	51,24 ± 12,75	56,42 ± 14,12*
UACR (mg/g)	221,73 ± 409,12	215,58 ± 409,29	235,39 ± 527,45	213,14 ± 305,33	137,73 ± 193,80*	126,13 ± 207,56*

Datos en X±DE. TFG: tasa de filtración glomerular, UACR: relación albuminuria/creatininuria. * p<0,05 basal vs 3 y 6 meses; ↓p< 0,05 3 meses vs 6 meses.

Tabla VII. Riesgo KDIGO basal, a los tres y a los 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Riesgo bajo	0 (0,0)	1 (4,1)	4 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Riesgo moderado	0 (0,0)	3 (12,5)	7 (29,2)	0 (0,0)	5 (21,7)	11 (47,8)
Riesgo alto	18 (75,0)	13 (54,1)	7 (29,2)	11 (47,8)	7 (30,4)	5 (21,7)
Riesgo muy alto	6 (25,0)	7 (29,2)	6 (25,0)	12 (52,2)	11 (47,4)	7 (30,4)

Datos en n (%).

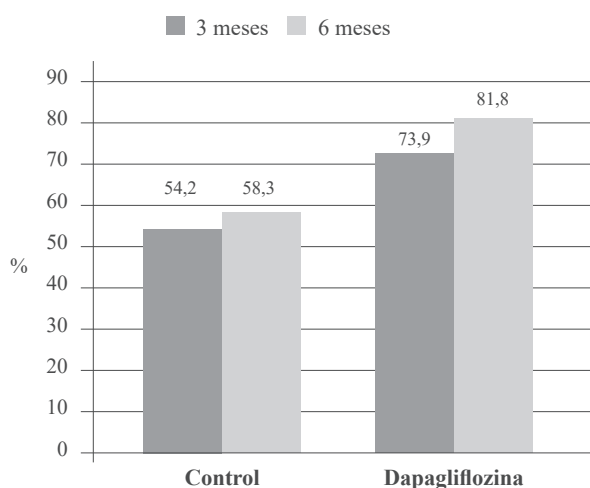


Fig. 1. Porcentaje de pacientes con mejoría de la UACR a los 3 y 6 meses en el grupo control y dapagliflozina.

DISCUSIÓN

La ERC ocurre en el 20-40% de las personas con DM2, se diagnostica con una TFG baja persistente $<60\text{ml/min/1.73/m}^2$ y por la elevación de la UACR $\geq 30\text{ mg/g}^8$. El presente trabajo de investigación incluyó pacientes diabéticos con ERD con una TFG promedio de $49,58 \pm 6,59\text{ ml/min/1.73/m}^2$ y un promedio de UACR de $217,53 \pm 358,18\text{ mg/g}$, cumpliendo los criterios de inclusión.

Predominó el sexo femenino en un 66%, aunque la prevalencia global de la DM1 y DM2 es similar en hombres y mujeres; las consecuencias de la diabetes sobre las complicaciones asociadas en los órganos terminales, incluida la ERD, parecen ser más específicas según el sexo, las mujeres

con diabetes tienen tasas de mortalidad más altas y una mayor prevalencia de factores de riesgo de ERD, sin embargo, la evidencia del impacto del sexo en la prevalencia de la ERD y la progresión de la enfermedad es limitada e inconsistente. Cada vez se reconoce más la importancia de las hormonas sexuales en la regulación de la función renal, y se considera que los estrógenos tienen un efecto renoprotector³⁸⁻⁴⁰. Aunque se han logrado algunos avances en la comprensión de los mecanismos de las hormonas sexuales en la fisiopatología de la nefropatía diabética, todavía no se aprecia el suficiente potencial en la aplicación de este conocimiento; este efecto protector disminuye en las mujeres posmenopáusicas por lo cual presentan una tasa de progresión de la ERC alta, incluso más alta, que los hombres³⁹, relacionándose con este estudio donde predominaron las mujeres postmenopáusicas. De la población en estudio, el 66% tenía más de 10 años de diagnóstico de DM2, asociándose con las estadísticas mundiales donde describen que $> 40\%$ presentan ERD en el transcurso de la enfermedad, sobre todo entre los 5 y 10 años siguientes al diagnóstico^{1,41}.

La prevalencia de HTA en los pacientes con DM2 es de 1,5-2 veces mayor que en pacientes no diabéticos, y entre el 50 y 60% de los diabéticos son hipertensos, similar al presente estudio con un porcentaje del 70,2% de hipertensos. La HTA asociada a la DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, porcentaje que aumenta con la edad y con la presencia de ERD⁴². En los pacientes con DM2 y aumento de la UACR, la prevalencia de HTA va desde el 90% en la estadificación de

KDIGO en el grado A2 (albuminuria de 30-300 mg/g) hasta el 93% en el grado A3 (albuminuria >300 mg/g)⁴², a diferencia del presente estudio donde el porcentaje de HTA en el grado A2 fue de 59,6% y en el grado A3 de 10,6%.

En la práctica clínica la UACR es un biomarcador que establece la progresión de la ERC y el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad capilar miocárdica y rigidez arterial, que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias y enfermedad microvascular^{43,44}, así como un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos que tienen una UACR más bajo, incluso aun cuando la TFG es normal⁴³. En particular, la disfunción endotelial generalizada causada por la albuminuria se puede observar también en la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad y otros trastornos⁴³. KDIGO recomienda una estadiificación de la ERC más integral que incorpora la albuminuria; este sistema está más estrechamente asociado con el riesgo cardiovascular, por lo tanto, la TFG, así como la albuminuria deben cuantificarse para guiar las decisiones de tratamiento y evitar estas consecuencias^{8,44}. Se han ampliado los estudios sobre prevención de la ERD con agentes terapéuticos que reducen la albuminuria y pueden reducir el riesgo de ECV, como los inhibidores de SRAA, iSGLT2 y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides esteroideos y no esteroideos (ARM)⁴⁵.

La disminución de la albuminuria se asocia con la disminución de la progresión de la ERD y del riesgo cardiovascular⁴⁵. En el presente estudio el grupo de dapagliflozina presentó una disminución significativa de la UACR a los 6 meses, donde el valor basal promedio, $213,14 \pm 305,33$, disminuyó a $126,13 \pm 207,56$, lo que corresponde a un descenso del 59,17%; además, se pudo evidenciar que la mejoría de la UACR se observó en el 81,8% de los pacientes en este grupo (19 pacientes de 23) comparado con el grupo

control que solo mejoró en el 58,3% (13 de 24 pacientes); son resultados similares a los que se han reportado en otros estudios con iSGLT2 como el CREDENCE¹⁶, DAPA-CKD¹⁷ y EMPA-KIDNEY¹⁸, donde estos fármacos contribuyen a la disminución del riesgo de progresión de la ERD, progresión de la albuminuria y del riesgo cardiovascular. Salvatore y colaboradores mencionan que los iSGLT2 disminuyen la albuminuria en un 30 a 50% en pacientes con DM2²⁶, porcentaje que se relaciona con el presente estudio (59,17%); se describe que estos fármacos al modular la hemodinámica renal, pueden reducir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración, el barotrauma y la albuminuria¹⁹. Contrario a lo observado en el grupo control, donde en los 11 pacientes que no presentaron mejoría, la albuminuria aumentó a los seis meses.

Este aumento de UACR del grupo control no fue significativo, presentó significancia en el descenso de la creatinina sérica y aumento de la TFG. Los inhibidores del SRAA también producen efectos protectores renales, motivo por el cual la ADA y KDIGO los recomiendan para pacientes con DM1 y DM2 que tienen ERD, HTA y aumento de UACR, ajustada a la dosis máxima antihipertensiva o más alta tolerada³³; no se han descrito efectos metabólicos indirectos de estos fármacos, a diferencia de los iSGLT2 que reducen el peso corporal al promover la excreción de glucosa en orina de alrededor de 60 a 80 gr por día (240 a 320 calorías); inicialmente, la pérdida de peso se debe principalmente al agotamiento de líquidos, pero posteriormente se pierde tejido graso, incluido el de los depósitos viscerales. El efecto hipouricemiante por la uricosuria y la utilización preferente de las grasas en lugar de los hidratos de carbono, inducen una pérdida de peso promedio de 2 a 4 kg^{33,41,46}, resultado obtenido a los 6 meses en el grupo de dapagliflozina, donde se logró la disminución significativa del peso, IMC, CA y LDL-c con respecto al valor basal. Se conoce que el tejido adiposo es un agente pro inflamatorio que favorece la progresión de la ERC; estos fármacos al favorecer la pérdida de peso logran efectos indirectos disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación, lo que conduce

a una disminución de la UACR, del daño renal y de la fibrosis³³.

El mecanismo de acción de los iSGLT2 es reducir el umbral renal de reabsorción de la glucosa de aproximadamente 10 mmol/L (180 mg/dL) a 2,2 mmol/L (40 mg/dL), por consiguiente, aumenta la eliminación urinaria de glucosa y reduce los niveles de glucosa basales y postprandiales en sangre, mejorando el control metabólico. En el presente estudio se observó la disminución significativa de la glucosa basal en el grupo de dapagliflozina, con porcentaje de paciente con mejoría del control metabólico en un 56,5%, mejor resultado que el observado en el grupo control que fue de un 41,6%; este último grupo presentó un aumento significativo de la A1C. Los iSGLT2 reducen la glucotoxicidad, mejoran la función de las células β y la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los requerimientos de la misma^{47,26}; en el presente estudio 2 pacientes del grupo de dapagliflozina pasaron de tratamiento con insulina a hipoglucemiantes orales.

Los iSGLT2 inducen un balance negativo de sodio y agua (diuresis osmótica y natriuresis), y esta disminución del volumen intravascular se asocia con una disminución de la TAS cuantificada de -3,62 mmHg y para la TAD de -1,70 mmHg, independientemente de la dosis²⁶; similar a estos resultados, en el grupo dapagliflozina descendieron la TAS y TAD en -7,87 y -5,04 mmHg respectivamente, a diferencia del grupo control que presentó aumento de la TAD y disminución de la TAS -1,88 mmHg respectivamente. Aunque la caída de la presión arterial con los iSGLT2 podría contribuir a su efecto renoprotector, la disminución es modesta y es probable que predominen otros factores^{19,20}, como la inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático, el descenso del peso, mejor control metabólico y disminución de la UACR²⁰.

Además de los beneficios antes descritos, estos fármacos han demostrado un aumento modesto, de 2 a 4%, del hematocrito, consecuencia de la hemoconcentración causada por el aumento de la

diuresis, así como por la estimulación de la eritropoyesis secundaria al aumento de los niveles de eritropoyetina y el recuento de reticulocitos durante el tratamiento, resultados confirmados en estudios controlados aleatorizados donde aumentó la concentración de hemoglobina y el hematocrito después de 3 meses de tratamiento, atribuible a un aumento de la eritropoyesis más que a la hemoconcentración^{20,26,46}; en el presente estudio a los 6 meses se evidenció aumento de hemoglobina y hematocrito.

Cada vez hay más pruebas que demuestran que los iSGLT2 son igual o más eficaces que los inhibidores de SRAA para prevenir la progresión de la ERC y que su efecto es aditivo a sus acciones complementarias como se ha descrito^{26,46-48}. En el presente estudio la estadificación de los participantes según KDIGO se distribuyó en riesgo alto y muy alto al inicio del estudio, en el seguimiento a los 6 meses, con la mejoría de la albuminuria y la TFG se redistribuyeron en los diferentes estadios incluyendo el riesgo bajo y moderado, de esta manera disminuyó el riesgo cardiovascular de los participantes.

En base a los resultados obtenidos se concluye que la dapagliflozina disminuye significativamente la UACR, la glucosa basal, el LDL-c, el peso, el IMC y la CA, mejorando el riesgo cardiovascular y la progresión de la ERD, por lo que se recomienda su uso en los pacientes con DM2 y ERD con TFG $>20\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ independientemente de la A1C o la glucemia, para la reducción de la progresión de la ERC, progresión de albuminuria y su protección cardiorrenal.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

AGRADECIMIENTO

Se agradece a Laboratorio Genpharma y Drovenplus Táchira por donar el medicamento Dapagliflozina, garantizando el cumplimiento del mismo por los pacientes, así como su apoyo con

los gastos para la realización de los exámenes de laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151-e199. DOI: 10.2337/dci23-0036.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X. PMID: 15823385.
- Boulton A, Magliano D, Boyko E. Federación Internacional de Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas 2021;10:9-20. Accedido en enero 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Martinez Castela A, Gorriz Teruel JL, Navarro Gonzalez J, Soler Romeo MJ, Alvaro Moreno F. Datos epidemiológicos, historia natural y aspectos clínicos. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*; ISSN:2659-2606. DOI: nefrologiaaldia.org/246.
- Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1:1175-1232. DOI: 10.1002/cphy.c100049.
- Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288:2579-2588. DOI: 10.1001/jama.288.20.2579.
- Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312: F716-F731. DOI: 10.1152/ajprenal.00314.2016.
- Sayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Beverly EA, Bruemmer D, Collins BS, Darville A, Ekhlaspour L, Hassanein M, Hilliard ME. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes. *Diabetes Care* 2024;47:S219-S230. DOI: 10.2337/dc24-S011.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
- Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1:1175-1232. DOI: 10.1002/cphy.c100049.
- Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102:974-989. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
- Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, Chadburn M, Cockwell P. Renin-Angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;387:2021-2032. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2210639>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OD, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Kalay Z, Sahin OE, Copur S, Danaci S, Ortiz A, Yau K, Cherney DZ, Kanbay M. SGLT-2 inhibitors in nephrotic-range proteinuria: emerging clinical evidence. *Clin Kidney J* 2022;16:52-60. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac189>.
- Di Costanzo A, Espósito G, Indolfi C, Spaccarotella CA. SGLT2 inhibitors: a new therapeutical strategy to improve clinical outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24:8732. DOI: 10.3390/ijms24108732.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Hiddo JL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, et al (CREDENCE Study). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Creene T, Fan-Fan H, Mann JF, McMurray JJ, Lindberg M, Rossing P, et al (DAPA-CKD Study). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, et al (EMPA-KIDNEY Study). Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- Blazek O, Bakris GL. Slowing the progression of diabetic kidney disease. *Cells* 2023; 12:1975. DOI: 10.3390/cells12151975.
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:319-334. DOI: 10.1038/s41581-021-00393-8.
- Xiaoju M, Jingru M, Leng T, Yuan Z, Hu T, Liu Q, Shen T. Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention. *Ren Fail* 2023;45:2146512. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2146512.
- Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update. *Med Clin North Am* 2023;107:689-705. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
- Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37:251-265. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
- Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int* 2014;837421. DOI: 10.1155/2014/837421.
- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int. J Mol Sci* 2022;23:3651. DOI: 10.3390/ijms23073651.
- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Hix J, Jha V, Kengne AP, Madero M, Mihaylova B, Tangri N, et al. The case for early identification and intervention of

- chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99:34-47.
28. Afsar B, Afsar RE. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and kidney fibrosis: review of the current evidence and related mechanisms. *Pharmacol Rep* 2023;75:44-68. DOI: 10.1007/s43440-022-00442-4.
 29. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:001007. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001007.
 30. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, Lega JC, Gueyffier F, Cucherat M, Grenet G. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* 2022;65:2000-2010. DOI: 10.1007/s00125-022-05773-8.
 31. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:e001007. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001007.
 32. Ferrannini G, Savarese G, Cosentino F. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Clin* 2022;18:551-559. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.03.009.
 33. Mark PB, Sarafidis P, Ekart R, Ferro CJ, Balafa O, Fernandez-Fernandez B, Herrington WG, Rossignol P, Del Vecchio L, Valdivielso JM, et al. SGLT2i for evidence-based cardiorenal protection in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a comprehensive review by EURECA-m and ERBP working groups of ERA. *Nefrol Dial Transplant* 2023;38:2444-2455. DOI: 10.1093/ndt/gfad112.
 34. Boer I, Khunti K, Sadusky T, Tuttle K, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2022;102:974-989. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
 35. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-466. DOI: 10.1111/dom.12244.
 36. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-1642. DOI: 10.2337/dc15-1380.
 37. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, Mauro GD, Capuano A, Paolisso G. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022;176:106062. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106062.
 38. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Wei Jiang Z, Golm G, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, Engel SS, Luring B. Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU randomized study. *Diabetes Ther* 2018;9:193-207. DOI: 10.1007/s13300-017-0354-4.
 39. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-166. DOI: 10.1210/jc.20153167.
 40. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Bogo AB, Fox CS, Gansevoort RT, Heerspink HJL, Jardine M, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390:1888-1917. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30788-2.
 41. Maric-Bilkan C. Sex differences in diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2020;95:587-599. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.026.
 42. Tarradellas AJ. Complications of diabetes mellitus. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1487-1491.
 43. Górriz J, Marín R, De Alvaro F, Martínez A, Navarro J. Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus Tipo 2. *Nefro Plus* 2008;1:16-27.
 44. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19-62. DOI:10.1038/kisup.2012.64.
 45. Barzilay J, Farag YMK, Durthaler J. Albuminuria: an underappreciated risk factor for cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2024;13:2-16. DOI: 10.1161/JAHA.123.030131.
 46. Hernández RJ, Arnold DY, Moncada EOM. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev Cuba Endoc* 2020;31:1-15.
 47. Lingli X, Wenfang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: a mechanism review. *Life Sci* 2022;300:120543. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120543.
 48. Bonnesen K, Heide-Jørgensen U, Christensen D, Christensen F, Lash TL, Hennessy S, Mathews AA, Pedersen L, Thomsen RW, Schmidt M. Effectiveness of empagliflozin vs dapagliflozin for kidney outcomes in type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2025;185:314-323. doi:10.1001/jamainternmed.2024.7381.

CASO CLÍNICO

TRATAMIENTO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE.

Ana Carolina Hidalgo Valera, Yajaira Briceño, Maryury Vincés, Ayrton Braca Escalona.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 88-93.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una preescolar con osteogénesis imperfecta (OI) y evaluar las opciones terapéuticas.

Caso Clínico: Preescolar femenina de 2 años de edad, procedente de la etnia Piaroa, Amazonas, quien presenta desde las 3 semanas de vida fracturas espontáneas en huesos largos, tratadas con inmovilización y analgésicos; por persistencia del cuadro es referida al Servicio de Endocrinología. La paciente presenta talla y peso muy bajos para la edad, escleras azules y deformidades múltiples en extremidades. Los exámenes de laboratorio muestran un metabolismo fosfocálcico normal. Se establece diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta (OI) y se inicia tratamiento con ácido zoledrónico, suplemento de calcio y vitamina D. La paciente presenta nuevas fracturas a pesar del tratamiento.

Conclusión: Las opciones terapéuticas en la osteogénesis imperfecta actualmente son limitadas, es un tratamiento crónico y se centra en prevenir nuevas fracturas, mejorar densidad mineral ósea y calidad de vida.

Palabras clave: Fracturas; escleras azules; osteogénesis imperfecta; bisfosfonatos.

TREATMENT OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA, A RARE PATHOLOGY SUMMARY.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a patient with osteogenesis imperfecta (OI) and evaluate therapeutic options.

Clinical Case: A 2-year-old female preschooler from the Piaroa ethnic group in the Amazon region, presented spontaneous long bone fractures since 3 weeks of age. These fractures were treated with immobilization and analgesics. Due to the persistence of the condition, she was referred to the Endocrinology unit. The patient presented very low height and weight for her age, blue sclera, and multiple limb deformities. Laboratory tests showed normal calcium and phosphorus metabolism. A clinical diagnosis of OI was established, and treatment with zoledronic acid, calcium supplements, and vitamin D was started. The patient developed new fractures despite treatment.

Conclusions: Therapeutic options for osteogenesis imperfecta are currently limited. It is a chronic treatment that focuses on preventing new fractures, improving bone mineral density, and quality of life.

Key words: Fractures; blue sclera; osteogenesis imperfecta; bisphosphonates.

Artículo recibido en: mayo 2025. Aceptado para publicación en: junio 2025.
Dirigir correspondencia a: Ana Carolina Hidalgo. Email: carohidalgo86@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) o enfermedad de huesos de cristal, es una displasia esquelética hereditaria caracterizada por fragilidad ósea, deformidades esqueléticas y baja estatura, con una incidencia de 1 por 15.000 a 20.000 recién nacidos vivos. Además de la afectación esquelética, puede cursar según el fenotipo con dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud articular, invaginación basilar, trastornos auditivos, defectos cardiorrespiratorios como valvulopatías y defectos craneales. La causa mejor estudiada es el defecto en los genes relacionados con la síntesis del colágeno tipo 1, específicamente el COL1A1 o COL1A2 que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$, ocasionando defectos en la estructura, cantidad del colágeno, o ambos, con una variedad fenotípica entre los pacientes, incluso con la misma mutación¹.

Actualmente no existe tratamiento curativo, y se basa en la prevención de las fracturas, control de los síntomas y aumento de la masa ósea, mediante medidas no quirúrgicas como fisioterapia, ortesis y férulas para prevenir deformidades, asociado a terapia farmacológica. La terapia quirúrgica está indicada para tratar las fracturas en huesos largos de extremidades y columna, el arqueamiento óseo, la escoliosis, generando estabilización y cierta fuerza².

Los fármacos usados desde hace décadas son los bifosfonatos, principalmente los intravenosos (IV), demostrando ser efectivos en mejorar la densidad mineral ósea (DMO), sin embargo, no existe un consenso con respecto al momento de inicio, dosis, vía de administración, monitorización, e interrupción, limitado por los escasos estudios controlados con placebo en esta área. En los últimos años se está investigando el uso de fármacos empleados con frecuencia en osteoporosis en adultos, los cuales no están aprobados aún para niños³.

En vista de la poca frecuencia de esta patología, se trae el caso de preescolar de 2 años con OI para establecer las opciones terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Preescolar femenina de 2 años de edad, procedente de Amazonas, de la etnia Piaroa; la madre refiere que presenta fracturas espontáneas desde las 3 semanas de vida posnatal. La primera fractura fue documentada en extremidad superior izquierda, a las 4 semanas en ambos fémures, a los 6 meses en extremidad superior derecha, a los 7 meses en fémur izquierdo, al año en extremidad superior izquierda y rótula ipsilateral y la última en diciembre del 2024 en extremidad superior izquierda. Es referida a este centro de salud al Servicio de Genética Médica quienes envían al Servicio de Endocrinología.

Antecedentes Perinatales: Madre de 26 años, primera gesta, embarazo controlado sin complicaciones, parto extrahospitalario eutócico simple a término. Pesó al nacer 2500 gr, no refiere la talla. Sostén cefálico a los 2 meses y sedestación a los 6 meses, actualmente no gatea, ni camina.

Ambos padres son de etnia indígena, niegan consanguinidad, patologías crónicas y antecedentes de OI en la familia o enfermedades óseas. Potencial Genético: 146,75cm \pm 9 cm (Talla madre: 146 cm, Talla padre: 160 cm).

Examen físico: FC: 128 Lpm, SatO₂: 98%, FR: 30 Rpm, Peso: 7,6 kg, (<pc 3), Talla: 72,5 cm (<pc 3), índice de masa corporal: 14,5 kg/m² (pc 3). Perímetro cefálico: 45 cm, Perímetro Braquial: 13 cm (pc 3). Adecuada coloración de piel y mucosas, sin alteraciones craneales. Ojos, escleras grises azuladas. Cuello sin tiromegalia. Tórax: sin deformidades, cardiopulmonar sin alteraciones. Genitales femeninos Tanner 1, extremidades asimétricas, con múltiples deformidades óseas. Neurológico normal.

Se evidencia en radiografía de pelvis y fémur (figura 1 y 2), deformidad de ambos huesos largos, más acentuado en el fémur derecho, fractura en fémur izquierdo con callosidad. En la tabla 1 se muestran los exámenes de laboratorio, con metabolismo fosfocálcico y parathormona normales.

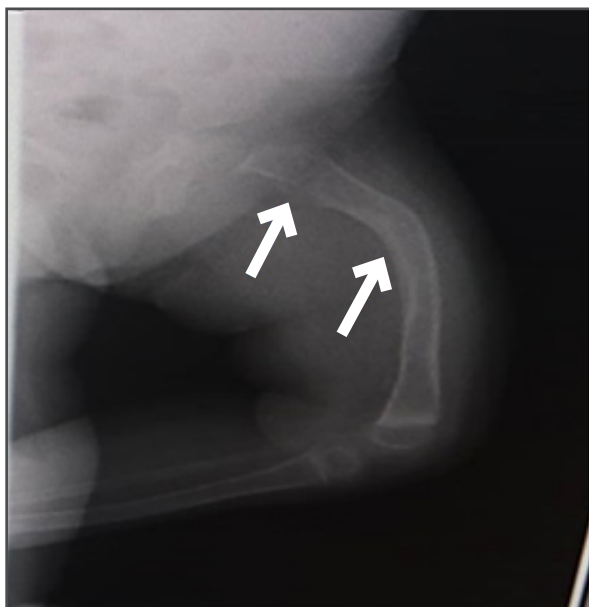


Fig. 1. Radiografía de fémur.

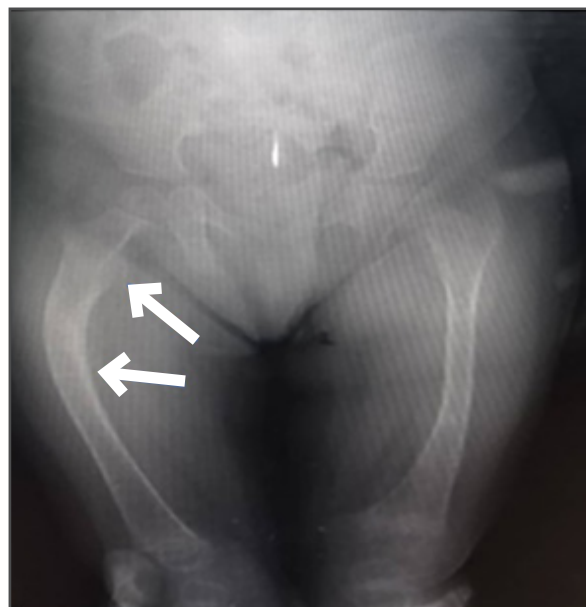


Fig. 2. Radiografía de pelvis.

Tabla I. Exámenes de laboratorio.

Examen realizado	Resultado
Hemoglobina gr/dl	11,3
Hematocrito %	35
Leucocitos xmm ³	9800
Segmentados %	18
Linfocitos %	79
Plaquetas x10	376
Glicemia mg/dl	83
Creatinina mg/dl	0.68
Urea mg/dl	13,6
PTH pg/ml (10-55)	42,19
Calcio mg/dl	9,9
TSH Uu/ml (0,40-4,00)	1,66
T4L ng/dl (0,89-1,76)	1,2
Relaciones en orina parcial:	Calcio/creatinina: 0,02 Ácido úrico-creatinina: 1,7 Fosforo/creatinina: 0,10

Por la clínica presentada de fracturas espontáneas desde temprana edad, escleras azules, deformidades óseas en arco, metabolismo fosfocálcico normal, se planteó diagnóstico de OI y se inició tratamiento con aporte de calcio, vitamina D y bifosfonatos IV, ácido zoledrónico a 0,05 mg/kg/dosis cada 6 meses, sin embargo, luego de 2 dosis

recibidas, la paciente presentó 3 nuevas fracturas, la última reportada en diciembre del 2024, por lo que, en conjunto con oncología pediátrica, la administración del ácido zoledrónico se indicó cada 3 meses. Lleva manejo interdisciplinario con genética, pediatría, fisioterapia, oncología y endocrinología. Está pendiente realizar pruebas

genéticas y DMO, que por limitaciones económicas no se han podido realizar.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de OI es fundamentalmente clínico, y se establece principalmente por la historia clínica y antecedentes familiares. Los datos clínicos que apoyan el diagnóstico son la presencia de fragilidad ósea, escleras azules, baja estatura, hiperlaxitud de ligamentos, baja masa ósea, sin embargo, la presentación de los síntomas está relacionada con el tipo de OI y el defecto del colágeno que presenta^{4,5}. Los huesos largos se afectan con frecuencia secundario a fracturas o debilidad ósea, con un patrón de incurvación típico del fémur en dirección anterolateral y a nivel anterior en tibia, llamada también tibia en sable⁶. En el caso presentado el diagnóstico se estableció por la clínica posterior al descarte de otras entidades clínicas como raquitismo, osteomalacia, además, cursaba con las alteraciones radiológicas características.

La clasificación ampliamente usada es la de Sillence (1979), y clasifica la OI en función de las manifestaciones clínicas, gravedad y tipo de herencia. Originalmente incluía 4 tipos, y posteriormente fue ampliada en relación con otras características, e incluyó otros defectos de genes distintos al procolágeno I^{4,6}. La OI tipo I, es la forma más leve, no deformante, sin escleras azules, transmitida de forma autosómica dominante (AD); la tipo II, es severa, deformante y mortal en el periodo perinatal, se transmite de forma autosómica recesiva (AR); la tipo III es AD, y es una forma grave de OI, cursa con esclerótica azul en la infancia, fragilidad ósea de moderada a grave, coxa vara, fracturas múltiples y deformidades marcadas en huesos largos, escoliosis de inicio temprano, facies triangular, prominencia frontal, invaginación basilar y estatura extremadamente baja⁵; la OI tipo IV es heterogénea, provoca deformidades óseas de leves a moderadas, baja estatura y esclerótica normal y se transmite de forma AD. Otros tipos descritos son del V-VII con presentación variable, incluye formas severa y afecta a otros

genes como el gen que codifica la proteína transmembrana inducida por interferón-5 (IFITM5) y la mutación del gen que codifica la proteína Pigment Epithelium-Derived Factor (SERPINF1)^{4,6}. En nuestra paciente, aunque no tenemos pruebas genéticas, por la forma grave presentada desde temprana edad, no mortal, baja estatura y escleras azules, se considera que se ajusta más a la OI de tipo III.

El tratamiento farmacológico en la OI se basa en los bisfosfonatos, a pesar de no estar aprobado su uso para la población pediátrica⁶. Actúan uniéndose a las superficies óseas con resorción activa, impidiendo la adherencia de los osteoclastos a las superficies de resorción. También reducen su actividad al disminuir el desarrollo y reclutamiento de las células progenitoras óseas y promover apoptosis de osteoclastos⁷.

Los expertos recomiendan iniciar esta terapia ante fracturas de huesos largos frecuentes, deformidad vertebral indicativo de fractura por aplastamiento, dolor óseo intratable y en niños con fracturas desde la lactancia, menores de 6 meses de vida o en vida intrauterina³. Nuestra paciente cumplía criterios para iniciar tratamiento dado por fracturas recurrentes desde el nacimiento.

El pamidronato y el ácido zoledrónico son los fármacos mayormente empleados por vía endovenosa. También pueden ser usados por vía oral el alendronato y risedronato. Las dosis dependen de la edad y peso; para el pamidronato se sugiere en <2 años: 0,37-0,75 mg/kg durante 2-3 días cada 2 meses, niños de 2-3 años: 0,56-1,125 mg/kg durante 2-3 días cada 3 meses, y en >3 años: 0,75-1,5 mg/kg durante 2-3 días cada 4 meses. Para el ácido zoledrónico: en < 2 años: 0,025 mg/kg cada 3 meses, y para > 2 años: 0,05 mg/kg cada 6 meses. Por vía oral, alendronato: en < 40 kg: 5 mg/día o 35 mg/semana; risedronato: dosis de 2,5-5 mg/día o 15-35 mg/semana⁶. La paciente presentada es > 2 años e inició con ácido zoledrónico a dosis de 0,05 mg/kg cada 6 meses, sin embargo, es manejada con una

mayor frecuencia, debido a recurrencia de las fracturas.

Existen diversas formas de iniciar el tratamiento, algunos médicos recomiendan en < 2 años pamidronato como fármaco inicial, y luego cambiar a ácido zoledrónico, conociendo que la administración de éste último es en 1 hora y en un solo día, mientras que el pamidronato amerita recibirlo por 3 días seguidos⁸. Los fármacos orales no han demostrado ser superiores a los IV, y los ensayos clínicos en donde se obtuvo buena respuesta, los pacientes tenían formas más leves de la enfermedad^{3,8}.

Previo al comienzo del tratamiento, los niveles de calcio, vitamina D y función renal deben estar normales, estos medicamentos ameritan ajuste renal, posteriormente iniciar con una dosis menor en la primera aplicación para prevenir los efectos adversos relacionados como el cuadro pseudogripal⁶. En consonancia, con lo que sugiere la literatura, en nuestra paciente fue evaluado el metabolismo fosfocálcico, encontrándose normal, actualmente recibe aporte de calcio y vitamina D, para evitar efectos deletéreos como hipocalcemia.

La OI es una patología crónica de inicio temprano en las formas más graves, y lleva a un uso prolongado de los bifosfonatos generando efectos adversos, por tal motivo es necesario establecer el tiempo de administración, y la mayoría de los tratantes sugieren mantener el tratamiento hasta alcanzar la talla final, a menos que existan efectos graves³. Se han observado fracturas metafisarias posterior a la interrupción en niños con OI en crecimiento⁸. Para evitar la sobredosificación y un hueso adinámico se pueden iniciar los bifosfonatos con dosis más altas, manteniéndolas por 2 años o hasta la estabilidad clínica, posteriormente reducir a la mitad y mantener hasta lograr la talla final, e interrumpir el fármaco. Evaluar posteriormente la necesidad de reintroducción de tratamiento. Este régimen permite preservar la DMO ganada⁸. La paciente en discusión continúa con fracturas a pesar de cumplir tratamiento ininterrumpido por más de un año, y no ha sido posible evaluar la DMO.

La respuesta al tratamiento se evalúa con parámetros clínicos, radiológicos y marcadores de recambio óseo. A nivel clínico con la presencia de nuevas fracturas y dolor; radiológico con el incremento de la DMO por densitometría. Los marcadores de remodelado óseo como el telopéptido C y N-terminales del colágeno tipo I (CTX, NTX), representan marcadores de resorción ósea, en cambio los Propéptidos N y C terminales de colágeno tipo I (PINP), así como la fosfatasa alcalina específica del hueso son de formación ósea. Aunque en adultos con osteoporosis brindan información importante en la efectividad de la respuesta terapéutica, en la población pediátrica se desconoce por su interpretación variable⁶. En nuestra paciente la efectividad del tratamiento es baja porque continúa presentando fracturas de fragilidad a pesar de tratamiento continuo, y el uso de nuevas terapias podría ser necesaria para disminuir la incidencia de fracturas.

Se ha usado el denosumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando del activador del receptor del factor nuclear Kappa Beta (RANKL), y este fármaco evita el acoplamiento del RANK a su receptor y de esta manera no se activa el osteoclasto, por este motivo tiene actividad antirresortiva⁹. En niños con OI severa tipo VI e ineficacia con bifosfonato, una dosis de 1 mg/kg subcutáneo cada 3 meses, mostró mejoría de la DMO en columna lumbar³. En pacientes pediátricos el fenómeno de rebote por la interrupción del denosumab esta amplificado y asociado a hipercalcemia grave, limitando su uso⁸.

La terapia osteoformadora usada en osteoporosis de adultos, como el Teriparatide no está aprobada en niños por riesgo de osteosarcoma evidenciado en roedores³. Actualmente se encuentran estudios en fase 2 y 3 los anticuerpos antiesclerostina como el setrusumab en niños; este medicamento bloquea la esclerostina, una glicoproteína secretada por los osteocitos que actúa como regulador negativo de la diferenciación osteoblástica, la formación ósea y la mineralización, por lo que favorece la actividad osteoformadora y es un fármaco prometedor porque ha demostrado en

modelos de murinos una mejoría en la rigidez y resistencia ósea sin aumentar la fragilidad del hueso^{1,3,9}.

También en modelos murinos de OI, la excesiva actividad del factor transformante β se asoció a una baja masa ósea e incremento de su fragilidad, y actualmente se investiga la utilidad de los anticuerpos anti-factor transformante β y se reporta un solo estudio en humanos adultos donde se evidencian efectos beneficiosos sobre la DMO pero en OI tipo IV⁹. Otras terapias son el uso de células madre mesenquimales fundamentado en que las células sanas donantes se diferencian en osteoblastos que producirán colágeno normal. Finalmente, la terapia con hormona de crecimiento es controversial, puede tener resultados beneficiosos en algunos pacientes de mayor severidad donde mejora el crecimiento lineal en algunos de ellos^{3,10}.

CONCLUSIÓN

La terapia con bifosfonatos es la piedra angular para el manejo farmacológico de los pacientes con OI y debe ser iniciado de acuerdo con las características del paciente y mantenido hasta lograr la altura final. En el caso presentado, por ser una preescolar con posibilidad de terapia por largo tiempo es importante evaluar los efectos deletéreos de su uso crónico, evitando la sobredosificación ante el riesgo de fractura por hueso adinámico.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types. *Endocr Rev* 2022;43:61-90. DOI: 10.1210/endrev/bnab017.
- Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepien KL, Galicka A, Gawron K, Sieron AL. Osteogenesis imperfecta: current and prospective therapies. *Biomolecules* 2021;11:1493. DOI: 10.3390/biom11101493.
- Arundel P, Bishop N. Medical management for fracture prevention in children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2024;115:812-827. DOI: 10.1007/s00223-024-01202-7.
- Ibáñez A, Hodgson F. Osteogénesis imperfecta. *Rev Médica Clín Las Condes* 2021;32:311-318. DOI: 10.1016/j.rmcl.2020.09.004.
- Subramanian S, Anastasopoulou C, Viswanathan VK. Osteogénesis Imperfecta. [Actualizado el 6 de febrero de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536957/>
- Bou Torrent R. Osteogénesis imperfecta. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:349-359.
- UpToDate [Internet]. Uptodate.com. Osteogénesis imperfecta. [Citado el 27 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-bisphosphonates/contributors>
- Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1266986. DOI: 10.3389/fendo.2023.1266986.
- Dinulescu A, Păsărică A-S, Carp M, Dușcă A, Dijmărescu I, Pavelescu ML, Păcurar D, Ulici A. New perspectives of therapies in osteogenesis imperfecta-a literature review. *J Clin Med* 2024;13:1065. DOI: 10.3390/jcm13041065.
- Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:R95-R106. DOI: 10.1530/EJE-20-0299.

RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XXVI CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO “DRA. MARÍA CRISTINA DE BLANCO”. CARACAS, MARZO 2025

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 94-111

DIABETES MELLITUS (DM)

DM01.-INACTIVIDAD FÍSICA Y RIESGO DE SARCOPENIA EN PACIENTES DIABÉTICOS: USO DE HERRAMIENTAS DE TAMIZAJE.

María A. Ortiz D.¹, Eunice Ugel G.², Nidia Gonzalez².

¹Servicio de Endocrinología, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia Edo. Carabobo, Venezuela. ²Fundación para la Investigación en Salud Pública y Epidemiología en Venezuela (FISPEVEN).

Autor de correspondencia: María A. Ortiz D. **Email:** marialejandraortizd@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la inactividad física y el riesgo de sarcopenia en pacientes diabéticos tipo 2.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron 73 pacientes con diagnóstico de DM2 que acudieron a consulta en el Servicio de Endocrinología y Metabolismo de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia Edo. Carabobo, entre agosto-diciembre 2024. La actividad física fue medida por BPAAT y el riesgo de sarcopenia según SARC- CalF. Se usó Chi cuadrado, estadístico Fisher, t de Student, y prueba U de Mann-Whitney, con significancia $p < 0.05$.

Resultados: El 53,4% de los pacientes fueron del sexo femenino, con IMC que abarcó el rango de sobrepeso en ambos sexos (25.49 ± 2.86 Kg/m²). La frecuencia de inactividad física fue 89,7% en el sexo femenino y 76,5% en masculino, y el riesgo de sarcopenia 69,3% y 52,9% respectivamente, no encontrándose diferencias significativas entre éstas variables y el sexo. La inactividad física fue de 100% en aquellos con riesgo de sarcopenia y 57,2% en los que no presentaron riesgo, con asociación significativa entre ambas ($p=0,01$); mostrando también significancia estadística la comparación de riesgo de sarcopenia con edad ($p=0,01$) y años de diagnóstico de la DM2 ($p=0,01$).

Conclusión: Estos resultados muestran elevada frecuencia de inactividad física y riesgo de sarcopenia en pacientes con DM2, encontrándose asociación estadística entre ambas variables, al igual que al comparar riesgo de sarcopenia con edad, y años de diagnóstico de DM2, por lo que se recomiendan el BPAAT y SARC-CalF de forma rutinaria en la consulta para el diagnóstico temprano de sarcopenia.

Palabras clave: Inactividad física; riesgo de sarcopenia; diabetes tipo 2.

DM02.- COMPOSICIÓN CORPORAL Y FUERZA DE PRENSIÓN MANUAL SEGÚN SEXO, EN PACIENTES CON PREDIABETES. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Laura Valentina Contreras Lugo, Paul Erikov Camperos Sánchez, Dora Millar.

Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Laura Contreras. **Email:** lauracontlugo@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Se ha evidenciado un ascenso en las cifras de pacientes que viven con prediabetes, con un incremento en la progresión a Diabetes tipo 2, cifras que se proyectan en aumento para los próximos años. Estudios sugieren el aumento de grasa corporal como factor de riesgo, de esta forma, resulta útil evaluar la composición corporal. Se quiere comparar la composición corporal y la fuerza de prensión manual en pacientes con prediabetes y sin prediabetes que acuden al servicio de Endocrinología de CMDLT entre el periodo de Junio a Septiembre de 2024.

Métodos: Se desarrolló un estudio observacional, analítico de casos y controles, utilizando un diseño transversal; incluyó 31 pacientes con prediabetes y 23 pacientes sin prediabetes, según criterios de inclusión con determinación de composición corporal y fuerza de prensión manual.

Resultados: Al comparar hallazgos de composición corporal se obtuvo una media mayor de grasa corporal y porcentaje de grasa, en el grupo de casos, con predominio en el sexo femenino. Sin embargo, se obtuvo una media mayor de masa musculoesquelética en el grupo control, con predominio en el sexo masculino. Al evaluar la fuerza de prensión manual fue mayor en el grupo control en ambos sexos, con valor p cercano a la significancia en el sexo femenino ($p=0.064$).

Conclusión: Una vez obtenidos los resultados se encontraron diferencias en los hallazgos de composición corporal y fuerza de prensión manual entre ambos grupos.

Palabras clave: Fuerza de prensión manual; composición corporal; prediabetes.

DM03.- IMPACTO DE LA EDUCACIÓN DE UN CAMPAMENTO DE DIABETES EN EL CONTROL METABÓLICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.

Jonathan Zambrano Barre, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Mariela Paoli.

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

Autor de correspondencia: Jonathan Zambrano. **Email:** jonathan_03rafael@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: La diabetes tipo 1 (DM1) ha aumentado su prevalencia. El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto sobre el control metabólico y el conocimiento de la enfermedad de niños y adolescentes con DM1 que recibieron educación en el campamento de diabetes.

Métodos: Ensayo clínico donde el paciente fue su propio control. Se realizaron actividades educativas y recreativas en el campamento para diabéticos tipo 1 del año 2018, y se aplicó una encuesta sobre conocimiento de la diabetes. A los 3 meses de finalizado el campamento los asistentes fueron re-evaluados.

Resultados: El ensayo clínico tuvo 22 pacientes, 9 eran del sexo femenino y 13 del masculino, con una edad promedio de 11,91 años, la duración de diabetes era de $3,89\pm 2,47$ para mujeres y de $2,38\pm 1,37$ para hombres. Las insulinas más usadas fueron NPH (59,1%) e insulina cristalina (55,5%). Se realizó monitoreo de glucosa tres veces al día, el 59,1% de los participantes no había asistido a ningún campamento. En la re-evaluación se obtuvo que la

dosis de insulina disminuyó ($p=0,02$), así como la glucemia y la HbA1C ($p=0,009$ y $p=0,0001$, respectivamente). El conocimiento sobre DM1 antes del campamento era adecuada en el 68,2% de los pacientes, posteriormente un 100% alcanzó la categoría adecuada, siendo significativo ($p=0,03$).

Conclusión: La educación impartida en campamentos de diabetes es importante; en este grupo de pacientes mejoró el control metabólico y el conocimiento sobre la enfermedad.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1; campamentos de diabetes; educación; control metabólico.

DM04.-USO DE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL HOSPITAL DE NIÑOS JOSÉ MANUEL DE LOS RÍOS.

María Eugenia Angulo, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Elizabeth Gazzotti, Rocelyn Palma.

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

Autor de correspondencia: María Eugenia Angulo. **Email:** marumeas@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: El uso de monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha cobrado importancia en la última década, ya que ha demostrado mejoría en el control metabólico, y se ha convertido en un método estándar para el control de la glucosa en la mayoría de las personas con Diabetes Mellitus tipo 1. Nos planteamos evaluar el uso de MCG, en pacientes Pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1, en el Hospital de Niños José Manuel de los Ríos. Un objetivo secundario fue valorar el control metabólico de estos pacientes.

Métodos: El estudio se realizó en el periodo comprendido entre enero 2023 a enero 2025 a través de un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Resultados: Se evidenció una mejoría significativa en el TIR, con una reducción en los niveles elevados de glucosa promedio y de la HbA1C con el uso continuo del MCG, similar a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

Conclusión: Este es el primer estudio que evalúa el uso de MCG en pacientes pediátricos con DM1 en el Hospital de Niños José Manuel de los Ríos; se obtuvieron resultados satisfactorios.

Palabras clave: Monitoreo continuo de glucosa (MCG); diabetes tipo 1; control glicémico.

DM05.-EFECTOS DE LA DAPAGLIFLOZINA EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA MÁS ALLÁ DEL CONTROL GLUCÉMICO.

Maryury Vinces, Alba Salas, Mariela Paoli.

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

Autor de correspondencia: Maryury Vinces. **Email:** maryurymajojo@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional “Dr. Manuel Camejo” de la SVEM.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de la dapagliflozina sobre la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la relación albuminuria/creatinuria (UACR) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con el tratamiento estándar.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado; se incluyeron 47 pacientes con DM2, de 25 a 85 años, con TFG >30 y ≤60 ml/min/1,73m². Se dividieron en dos grupos: grupo dapagliflozina 10 mg (n: 23) y grupo control (n: 24). Se realizó valoración clínica y antropométrica, toma de muestra para hematología completa, glucosa basal, Hb glicada, perfil lipídico, creatinina sérica, UACR; se calculó la TFG por CK-EPI y la estadificación KDIGO, al inicio, a los 3 y 6 meses de seguimiento.

Resultados: El sexo femenino representó el 66%, la edad promedio fue de 68,27±8,05 años, la duración de DM2 más frecuente fue >10 años en un 66%. En el grupo dapagliflozina se evidenció a los 6 meses disminución significativa del peso, del índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal (CA) (p<0,005), de la UACR (p<0,05) en comparación del grupo control. Además, hubo disminución de la glucosa basal, colesterol LDL (LDL-C) y aumento del hematocrito (p<0,05). En el grupo control se observó disminución de la creatinina, aumento en la TFG (p<0,05).

Conclusión: La dapagliflozina disminuye significativamente la UACR, la glucosa basal, el LDL-C, el peso, el IMC y la CA, mejorando el riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal diabética.

Palabras clave: Dapagliflozina; diabetes mellitus tipo 2; relación albuminuria/creatinuria; enfermedad renal diabética.

GÓNADAS Y REPRODUCCIÓN (GR)

GR01.-QUISTE OVÁRICO COMPLEJO COMO CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA A PROPÓSITO DE UN CASO.

Laura Margarita Villena Jarrín, Yajaira Briceño, Jennifer Chávez, Ana Ávila.

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

Autor de correspondencia: Laura Margarita Villena. **Email:** margaritavillenaj@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de escolar femenina de 6 años con quiste complejo ovárico en el contexto de pubertad precoz periférica, tratada con medroxiprogesterona, con adecuada respuesta.

Caso clínico: Escolar femenina con telarquía bilateral de un mes de evolución, aparece sangrado genital de dos días de evolución, además bromhidrosis y aceleración de velocidad de crecimiento. Exploración física: talla 114cm (pc: 50-75), peso 17,8 kg (pc: 25). Telarquía bilateral Tanner II con hiperpigmentación areolar, genitales Tanner I, sangrado escaso, no tiene discromías. Paraclínicos: edad ósea acorde a edad cronológica. Destaca estradiol: 24,74 pg/ml, con gonadotropinas suprimidas (LH, FSH). Ecografía pélvica: aumento de tamaño de ovario izquierdo compatible con quiste complejo, probable teratoma quístico. RMN contrastada muestra lesión quística simple de ovario izquierdo. Marcadores tumorales negativos. Ante clínica y estudios, se indica acetato de

medroxiprogesterona 75 mg vía IM cada 21 días por 3 dosis, se hace seguimiento estrecho, desapareciendo signos puberales y la lesión quística al ultrasonido.

Conclusión: La identificación de un quiste ovárico funcional complejo como causa de pubertad precoz periférica enfatiza la necesidad de un enfoque diagnóstico integral que abarque la evaluación hormonal, los estudios de imagen, tratamiento y adecuado seguimiento clínico. Este caso proporciona franca evidencia sobre la naturaleza temporal de estos quistes y la eficacia de las intervenciones hormonales en su tratamiento.

Palabras clave: Pubertad precoz periférica; quiste ovárico complejo; acetato de medroxiprogesterona.

GR02.-SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS COMPLETA CON CARIOTIPO 46, XX? A PROPÓSITO DE UN CASO.

Ayrton. A. Braca E.¹, Jennifer Chávez¹, Roald. E. Gómez-Pérez¹, Gloria da Silva².

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Genética, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Ayrton. A. Braca. **Email:** ayrton.braca@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Exponer un caso de Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos Completa en una paciente con cariotipo 46, XX.

Caso clínico: Paciente femenina de 20 años de edad, quien es ingresada por el servicio de cirugía general del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), para extracción de gónada en región inguinal derecha, por lo que solicitan evaluación por servicio de Endocrinología. Al momento del interrogatorio se recopila que la paciente a la edad de 1 año y 7 meses presentó aumento de volumen en región inguinal izquierda por lo que fue evaluada por pediatra tratante, quien solicita estudios de imagen tipo ultrasonido, reportando lesión ocupante de espacio hacia el anillo inguinal profundo izquierdo compatible con probable gonoteste, probable agenesia uterina y de ovario izquierdo. En vista de antecedente familiar por línea materna de Síndrome de insensibilidad a los Andrógenos Completa, se indica Cariotipo, reportando 46, XX con 60 metafases estudiadas. Se realiza el análisis de Hibridación Fluorescente in situ (FISH) donde reportan señales para presencia del cromosoma Y, por lo que se presume que la paciente cursa con mosaicismo.

Conclusión: Paciente con diagnóstico clínico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos, con cariotipo convencional por bandeó G 46, XX y FISH positivo para cromosoma Y, que nos hace sospechar la presencia de mosaicismo.

Palabras clave: Gónada; síndrome de insensibilidad a los andrógenos completa; cariotipo 46, XX.

GR03.-TESTOTOXICOSIS: FORMA POCO FRECUENTE DE PUBERTAD PRECOZ EN VARONES. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Palma Rocelyn, Velásquez María Esperanza, Palma Lisette, Gazzotti Elizabeth.

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

Autor de correspondencia: Rocelyn Palma. **Email:** rocelyn3palma18@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional “Mejor Caso Clínico” de la SVEM.

RESUMEN

Objetivo: La testotoxicosis o pubertad precoz familiar limitada a los varones (FMPP), es una causa poco frecuente de pubertad precoz periférica (PPP), causada por mutaciones activadoras del receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR), promoviendo la producción de AMPc en ausencia de ligando hormonal, produciendo una estimulación autónoma de las células de Leydig con aumento de la producción de testosterona. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, estrategias diagnósticas y terapéuticas de un lactante con testotoxicosis.

Caso clínico: lactante masculino de 23 meses, quien presenta bromhidrosis desde los 2 meses, concomitante aceleración de la velocidad de crecimiento, asociándose a los 10 meses macrogenitosomía, erecciones espontáneas, engrosamiento del tono de voz y pubarquia. Al examen físico aumento del trofismo muscular, testículos de consistencia blanda sin evidencia de tumoraciones (izquierdo de 5ml, derecho de 4 ml), pene de 10,3 cm de longitud, Tanner A1G2VP3. Niveles séricos de testosterona elevados (1385ng/dl) con niveles de LH y FSH disminuidos, resto de laboratorios dentro de la normalidad. Edad ósea de 9 años, ecografía testicular y abdominal sin alteraciones. Se inicia tratamiento con bicalutamida (12,5 mg) y anastrozol (0,5mg) con posterior activación central secundaria del eje gonadotrópico asociándose análogos de GnRH (triptorelina 11,25mg trimestral).

Conclusión: El conocimiento de la testotoxicosis, contribuye a una precoz sospecha clínica y diagnóstica, con un oportuno inicio de protocolos terapéuticos que garanticen un manejo eficaz, para así poder evitar los efectos negativos que pueden originar los niveles elevados de testosterona sobre el crecimiento, maduración sexual y comportamiento del niño.

Palabras clave: Testotoxicosis; pubertad precoz familiar limitada a los varones; pubertad precoz periférica; mutación activadora; receptor LHCG.

LÍPIDOS, OBESIDAD Y METABOLISMO (LOM)

LOM01.-PÉRDIDA DE PESO Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES TRATADOS CON SEMAGLUTIDA EN SOBREPESO Y OBESIDAD.

Natacha Carolina Vilera Torrealba, Paul Camperos.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Natacha Vilera. **Email:** ncvt19@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Los AR GLP1 en conjunto con los cambios del estilo de vida mejoran la calidad de vida en los pacientes con obesidad. Se desea evaluar la pérdida de peso y los cambios en la composición corporal en pacientes con sobrepeso y obesidad en tratamiento con semaglutida que acuden a la consulta de endocrinología.

Métodos: Estudio observacional analítico. Se usó bioimpedancia.

Resultados: 108 pacientes, indicadores antropométricos a los 6 meses se evaluó una disminución en el peso $9,0 \pm 4,8$ kg hombres y mujeres $7,9 \pm 3,8$ kg. IMC $3,0 \pm 1,6$ kg/m² en hombres y $3,2 \pm 1,6$ kg/m² en mujeres, circunferencia abdominal hombres, con $8,1 \pm 6,2$ cm, mujeres $4,0 \pm 1,8$ cm, masa muscular esquelética, hombres

y mujeres $1,12 \pm 0,97$ kg y $1,12 \pm 0,89$ kg, masa grasa corporal $3,5 \pm 2,4$ kg en hombres y $3,2 \pm 2,6$ kg en mujeres, porcentaje de grasa corporal en $3,3 \pm 1,5$ %, hombres y $4,2 \pm 2,7$ % en las mujeres, además de reducción de los indicadores bioquímicos y glicemia basal en los pacientes con diabetes tipo 2.

Conclusión: Se pudo demostrar que dosis bajas de semaglutida 0,5-1mg a los 6 meses lograron una reducción de peso en ambos sexos, disminución de la circunferencia abdominal mayor en hombres y el porcentaje de grasa corporal perdido fue mayor en mujeres. Estos cambios permitieron que un grupo de pacientes lograran llegar a peso normal y aquellos que estaban en obesidad pasaran a sobrepeso o un grado menor dentro de la clasificación de la OMS. Con indicadores bioquímicos que respondieron adecuadamente y valores de glicemia que mejoraron en los pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: Resistencia insulínica; obesidad; normopeso; sobrepeso.

LOM02.-TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD CON UNA NUEVA INTERVENCIÓN BARIÁTRICA AMBULATORIA POR GASTROSCOPIA REALIZANDO UNA LIGADURA ÚNICA DE LA SUBMUCOSA DEL FONDO GÁSTRICO, EN 1070 PACIENTES SEGUIDOS POR 12 MESES.

Fernando Vargas, Freddy Febres, María F Vargas, María G. Bilbao, Anselmo Palacios.

Instituto de Prevención Cardiometabólica (IPCAM), Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Fernando Vargas. **Email:** metodobariatricovargas@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la pérdida de exceso de peso en pacientes que sufrían de obesidad sometidos a Ligadura Gástrica Submucosa del fondo gástrico.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo realizado entre 2020 al 2023, en el que se intervinieron y siguieron por un período de 12 meses 1070 pacientes, con un IMC de $38 \pm 5,8$ Kg/m². Se calculó la media y desviación estándar de las variables y las diferencias al inicio y 12 meses posterior al programa y se evaluó con la prueba de análisis de varianza y estadístico F. Procedimiento: Por gastroscopia bajo sedación con Propofol, se realizó una ligadura para necrotizar entre 5 a 8 cm² de mucosa-submucosa del fondo gástrico. El seguimiento fue semanal con una aplicación móvil asociada a una balanza y un reloj inteligente, evaluando peso, IMC, adherencia a dieta, actividad física y manejo en el área psicoemocional. Los pacientes con problemas fueron ayudados por un equipo multidisciplinario.

Resultados: El 97% de los pacientes intervenidos presentaron cambios conductuales (hiporexia, saciedad precoz, baja ingesta de azúcares y almidones), con pérdida significativa de peso: El índice de masa corporal (IMC) al inicio fue $38 \pm 5,8$, bajando a los 12 meses a $29 \pm 3,3$. El % de pérdida del exceso de peso fue significativo trimestralmente, llegando a los 12 meses a $69 \pm 14,4$ %.

Conclusión: Este cambio conductual encontrado al lesionar el fondo gástrico define un reflejo "Estomago-Cerebro". Este sencillo procedimiento ambulatorio y más económico, aporta una nueva solución para el tratamiento de la obesidad y las alteraciones metabólicas.

Palabras clave: Gastroligadura, bariátrica endoscópica; obesidad; grelina.

LOM03.-PÉRDIDA DE EXCESO DE PESO ENTRE 37 PACIENTES OBESOS POST CIRUGÍA BARIÁTRICA PREVIA, COMPARADO CON 115 PACIENTES OBESOS DE SIMILARES CARACTERÍSTICAS SIN CIRUGÍA BARIÁTRICA, USANDO UNA LIGADURA SUBMUCOSA DEL FONDO GÁSTRICO POR GASTROSCOPIA AMBULATORIA.

Fernando Vargas, Freddy Febres, María F Vargas, María G. Bilbao, Anselmo Palacios.

Instituto de Prevención Cardiometabólica (IPCAM), Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Fernando Vargas. **Email:** metodobariatricovargas@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Comparar la pérdida de exceso de peso en 2 grupos de pacientes, con y sin antecedente de cirugía bariátrica previa, sometidos Ligadura Gástrica Submucosa del fondo gástrico.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal prospectivo comparando trimestralmente durante 12 meses: 37 pacientes que sufrían de obesidad con menos de 5 años de haberse realizado una cirugía bariátrica previa (CBP) (20 gastrectomía en manga y 17 Bypass gástrico), con 115 pacientes que sufrían de obesidad sin cirugía bariátrica previa (SCBP), seleccionados con similares características de inicio. Se calculó la media y desviación estándar de las variables y las diferencias estadísticamente significativas de pruebas de efecto intersujetos e intrasujetos. Los 2 grupos se intervinieron por gastroscopia ambulatoria bajo sedación con propofol, se realizó una ligadura para necrosar entre 5 y 8 cm² de la submucosa del fondo gástrico. El seguimiento y asesoramiento fue semanal con una aplicación móvil, asociado a balanza y reloj inteligente, evaluando, peso, IMC, adherencia a dieta, actividad física y alteraciones emocionales.

Resultados: Los 2 grupos presentaron hiporexia post procedimiento y bajaron de peso de forma similar, IMC inicial: SCBP: IMC 38,9±7,2 y a los 12 meses: IMC 29,8±4,3, los pacientes con CB previa: IMC 38,4±6,5 y a los 12 meses IMC 29,6±3,8. El porcentaje de exceso de peso perdido fue a los 12 meses: SCBP: 69±14,5 % y con CB previa: 72,8±13,4%.

Conclusión: La Ligadura Gástrica Submucosa del fondo gástrico demostró ser igual o más efectivo en pacientes con obesidad con reganancia post una cirugía bariátrica.

Palabras clave: Gastroligadura, bariátrica; obesidad; reganancia; bypass; manga gástrica.

NUTRICIÓN (N)

N01.-TEST DE ISHII PARA DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA Y SARCOPENIA SEVERA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS.

Daniel Santiago, Dora Millar.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Daniel Santiago. **Email:** danieljesusm@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Eduardo Coll García" de la SVEM.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba de ISHII en la identificación de sarcopenia y sarcopenia severa en pacientes mayores de 65 años que acuden a la consulta de endocrinología en el periodo comprendido de julio a septiembre del año 2024.

Métodos: Se evaluaron 72 pacientes, la media de edad fue de 73,6 años, siendo el sexo femenino el predominante. Se estudiaron fuerza, masa y calidad del músculo, y se aplicó el test.

Resultados: El promedio de la circunferencia de pantorrilla fue de $32,3 \pm 2,8$ cm, y fuerza de agarre de $18 \pm 6,3$ kg, obteniéndose un puntaje de ISHII en $128,2 \pm 30,9$, arrojando una probabilidad de sarcopenia por ISHII de 65,3%. De igual modo al evaluar los hallazgos obtenidos a través de la BIA específicamente con la MMA corregida por altura cuyo promedio fue de $5,9 \pm 0,9$ kg/m², se obtuvo que solo el 36,1% de los pacientes presentan sarcopenia confirmada y solo un 23,6% se clasificaron como sarcopenia severa. La correlación de estos resultados arrojó que de los que presentaban positividad del test de ISHII, el 48,9% presentó sarcopenia y 34% sarcopenia severa respectivamente, obteniéndose una precisión diagnóstica con sensibilidad en 80% para sarcopenia y 90% para sarcopenia severa, con baja especificidad de 47,8 y 43,6% para cada categoría, además de VPN altos y VPP relativamente bajos.

Conclusión: La prueba de ISHII representa una herramienta valiosa. Es importante considerar los resultados asociados al contexto clínico del paciente y complementar la evaluación con otros métodos diagnósticos.

Palabras clave: Sarcopenia; sarcopenia severa; prueba de ISHII; diagnóstico.

N02.-VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO SARC-F PARA EVALUAR SARCOPENIA EN POBLACIÓN VENEZOLANA.

Javier Rosendo, Dora Millar.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Javier Rosendo. **Email:** javierosend@gmail.com

RESUMEN

La sarcopenia se define como la disminución de la masa y la función del músculo esquelético relacionado con la edad que se asocia a consecuencias adversas para la salud. El SARC-F es una herramienta propuesta para identificar a las personas en riesgo de sarcopenia.

Objetivo: Validar el cuestionario SARC-F en la población venezolana mayor de 65 años que acude a la consulta de Endocrinología del CMDLT.

Métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal. La muestra fue probabilística, conformada por 104 pacientes mayores de 65 años que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La validez de la prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) se evaluó con las definiciones de EWGSOP2, AWGS e IWGS.

Resultados: Se registró una edad promedio de $73,55 \pm 6,01$ años, fue más frecuente el sexo femenino con un 75% (78 pacientes). La puntuación promedio del SARC-F fue de $1,61 \pm 1,83$ puntos, 18 tenían puntuación ≥ 4 puntos (17,30%), la frecuencia de sarcopenia determinada por EWGSOP2, AWGS e IWGS fue de 46,15%, 50,9% y 45,2%, respectivamente, mientras que la sensibilidad fue de 33,33%, 32,07% y 31,91%, la especificidad de

96,42%, 98,03% y 94,73%; el valor predictivo positivo de 88,88%, 94,44% y 83,33% y valor predictivo negativo de 62,79%, 58,13% y 62,79%.

Conclusión: La escala SARC-F fue utilizada de forma exitosa en español, adaptada culturalmente a la población venezolana, mostrando baja sensibilidad, pero una alta especificidad para el diagnóstico de sarcopenia, que permite realizar la identificación temprana de sarcopenia y la implementación de medidas preventivas.

Palabras clave: Sarcopenia; SARC-F; validez; cribado.

NEUROENDOCRINOLOGÍA (NE)

NE01.-SÍNDROME DE SILLA TURCA VACÍA: UN CASO INUSUAL DE GINECOMASTIA.

Daniel Colmenarez, Nestor Villegas, Cristil Ochoa.

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

Autor de correspondencia: Daniel Colmenarez. **Email:** danalco.ped@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: La silla turca vacía se define como una herniación del espacio subaracnoideo (aracnoidocele) hacia la silla turca. En el síndrome de silla turca vacía (SSTV), además de evidenciar este hallazgo radiológico, existen manifestaciones neurológicas o endocrinas. Se presenta el caso de un adolescente masculino con ginecomastia (GM) quien fue posteriormente diagnosticado con SSTV.

Caso clínico: Adolescente masculino de 13 años referido al servicio de endocrinología pediátrica del Hospital de Niños J. M. De Los Ríos por presentar aumento de volumen en región mamaria. En los estudios de laboratorio se reportó hiperprolactinemia, sin otras anomalías endocrinas relevantes; el ultrasonido Doppler testicular no reportó alteraciones; la resonancia magnética cerebral demostró hallazgos sugestivos de aracnoidocele selar sin indicación quirúrgica. Se inicia tratamiento con cabergolina y letrozol presentando mejoría de clínica y paraclínica a los 5 meses.

Conclusión: El SSTV es una condición infrecuente en la edad pediátrica, que puede manifestarse con disfunción endocrina. La GM por el contrario es un hallazgo clínico frecuente en la adolescencia que inicialmente, no es indicativa de lesiones selares. El SSTV expresado clínicamente como GM es atípico, por ello, conocer los diagnósticos diferenciales permite la identificación etiológica y el inicio de una terapéutica eficaz. Los inhibidores de aromatasas y agonistas dopaminérgicos resultaron efectivos para el tratamiento. Tomando en cuenta que el SSTV parece ser más prevalente de lo estimado, el rol del endocrinólogo resulta relevante en la identificación de anomalías hormonales hipofisarias.

Palabras clave: Síndrome de silla turca vacía; aracnoidocele selar; ginecomastia; cabergolina; inhibidor de aromatasas; letrozol.

NE02.-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.

Autor de correspondencia: Elizabeth Gazzotti. **Email:** elizabeth.gazzotti@gmail.com

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 de 3 años de edad remitida a consulta por antecedentes familiares de neoplasia maligna múltiple 2B, 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 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 con 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 podemos 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 CMT.

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

NE03.-HIPERPROLACTINEMIA IATROGÉNICA ASOCIADA A USO DE ANTIPSICÓTICOS: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Vanessa Seijas M, María E. Velásquez, María E. Angulo.

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

Autor de correspondencia: Vanessa Seijas M. **Email:** vanessaseijasm.ped@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: La hiperprolactinemia es uno de los efectos secundarios más comunes asociados al uso de antipsicóticos, con una mayor sensibilidad en la población infantil con múltiples manifestaciones clínicas con repercusión endocrina. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, estrategias diagnósticas y terapéuticas en una adolescente con diagnóstico de trastorno depresivo afectivo e ideación suicida, en tratamiento regular con risperidona.

Caso clínico: Adolescente femenina de 12 años con antecedente de trastorno del espectro autista, trastorno depresivo afectivo e ideación suicida desde 2021, en tratamiento regular con risperidona 2 mg BID, sertralina 25 mg OD, lamotrigina 25 mg. Quien, por asociación de galactorrea izquierda en septiembre 2024, niveles de prolactina elevados y hallazgos en resonancia magnética de silla turca de hiperplasia hipofisiaria, es derivada a la consulta de endocrinología infantil, confirmando diagnóstico de hiperprolactinemia iatrogénica asociada a uso de antipsicóticos.

Conclusión: La hiperprolactinemia tiene una alta frecuencia entre los niños y adolescentes que toman risperidona, independientemente de la dosis o del tiempo de uso, el sexo femenino tiene una mayor incidencia y predisposición, así como a los trastornos psiquiátricos. Una vigilancia de los niveles de prolactina permite una detección e intervención temprana. El hallazgo de hiperplasia hipofisaria es infrecuente, pero puede estar asociado de forma secundaria a un desorden endocrinológico, por lo que se debe descartar la asociación a malformaciones dentro o fuera de la glándula, ante la presencia de HPRL.

Palabras clave: Hiperprolactinemia; antipsicóticos; risperidona; hiperplasia hipofisaria.

PARATIROIDES Y HUESO (PH)

PH01.-ADENOMA PARATIROIDEO ENMASCARADO COMO NÓDULO TIROIDEO.

Raquel Materán, Lilia Uzcátegui.

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

Autor de correspondencia: Raquel Materán. **Email:** raquelbeatrizmateran@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de un adenoma paratiroideo enmascarado como nódulo tiroideo.

Caso clínico: Paciente masculino de 67 años de edad sin antecedentes relevantes quien consultó por presentar de 6 días de evolución, disfagia, disfonía y aumento de volumen en hemicuello derecho. Al examen físico: cuello asimétrico con aumento de volumen a expensas de nódulo palpable en hemicuello izquierdo que impresiona nódulo tiroideo de aproximadamente 2 cm. No se palpan adenopatías cervicales. El ultrasonido tiroideo mostró en lóbulo derecho lesión sólida de 2,16x1,27x1,69 cmts (2,4cc) con formaciones papilares en su interior y microcalcificaciones; en lóbulo izquierdo lesión mixta quística compleja con tabique en su interior y calcificación asociada 2,04x2,34x2,88 cm (10,7 cc). Se realizó PAAF de ambos nódulos con resultado indeterminado. Se decide realizar tiroidectomía total solicitando previamente estudios bioquímicos resultando: Calcio: 10,5 mg/dl (8,5-10,5 mg/dl), Fósforo: 1,8 mg/dl (2,5-4,5 mg/dl), PTH: 339 pg/ml (15-75 pg/ml). Debido a estos resultados se solicita gammagrafía de glándulas paratiroides con Sestamibi y Tecnecio 99 que reveló captación del radiofármaco en dos zonas del lado izquierdo correspondientes a glándulas paratiroides hiperplásicas o adenomatosas. Se realizó tiroidectomía total y paratiroidectomía superior e inferior izquierda. La biopsia concluye ambas glándulas paratiroides: adenoma paratiroideo, negativo para malignidad y bocio multinodular. El paciente actualmente recibe tratamiento con levotiroxina 150 mcg, Calcio+vit. D (1500 mg/800 UI) BID y calcitriol 0,5 mg OD; el último reporte bioquímico está dentro de límites normales, Calcio: 10,8 mg/dl, Fósforo: 2,8 mg/dl.

Conclusión: Un adenoma paratiroideo puede ser de difícil diagnóstico a través de ultrasonido de cuello, puede estar incluido dentro de la tiroides simulando ser un nódulo tiroideo, se requiere acuosidad por parte del imagenólogo para plantear el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: PTH; adenoma; paratiroides; hiperparatiroidismo.

PH02.-HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: DIAGNÓSTICO TARDÍO DE UNA ENFERMEDAD COMÚN PERO SUBDIAGNOSTICADA: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Martha Atalido, Alfonsina Carrasco, María Agostini, Ángela Quindisaca.

Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Caracas, Distrito Capital, Venezuela.

Autor de correspondencia: Martha Atalido. **Email:** marthagatadu@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Establecer diagnóstico clínico y bioquímico temprano de hiperparatiroidismo primario.

Caso clínico: Paciente femenino de 29 años, con antecedente de astenia, adinamia, hiporexia y dolores óseos desde 2022, acude a consulta odontológica por presentar desde junio del 2023 aumento de volumen en región maxilar izquierda sin signos de flogosis, extraen y realizan biopsia de pieza dentaria localizada en área afectada, que reporta: granuloma periférico de células gigantes; es referida a cirugía maxilofacial, donde repiten biopsia de otra pieza dentaria, recibiendo mismo resultado y mantienen en control. Para noviembre 2023 presenta aumento de volumen en tercio proximal y medio de antebrazo izquierdo, marcha balanceante. Es referida a Medicina Interna, solicitan survey óseo y electroforesis de proteínas descartándose gammapatía. En enero 2024, solicitan valoración por tumores óseos diagnosticando tumor pardo en región maxilar, por lo que refieren a Servicio de Endocrinología del HUC. Es valorada e ingresada en conjunto con Cirugía General por presentar Ca: 14,3 mg/dl y PTH: 2.414,2 pg/ml. Se confirman paratiroides afectadas mediante Eco Doppler y TC4D de cuello. Se realiza paratiroidectomía, biopsia confirma: 1) Hiperparatiroidismo primario por enfermedad multiglandular c/c a) Tumor pardo en hemicara izquierda b) Quiste óseo en tercio medio de cúbito izquierdo c) Litiasis renal bilateral.

Conclusión: El diagnóstico y manejo del hiperparatiroidismo primario es multidisciplinario y en países no desarrollados como el nuestro, el buen juicio clínico por el personal de atención primaria es esencial para agilizar la conducta correcta en el paciente.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario; enfermedad multiglandular; hipercalcemia maligna; tumor pardo..

PH03.-CARCINOMA PARATIROIDEO PATOLOGÍA POCO COMÚN. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Iriana Calderas¹, Ana M. Ochoa V², Lorenys P. Rosas R.³, Alba Salas^{1,4}.

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Cirugía, Centro Clínico Margarita, Porlamar, Nueva Esparta, Venezuela. ³Servicio de Anatomía Patológica, Centro Clínico Margarita, Porlamar, Nueva Esparta, Venezuela. ⁴Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Iriana María Caldera Ramírez. **Email:** irimar_0314@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: El propósito del presente caso es realizar la revisión bibliográfica y la presentación del cáncer de paratiroides no funcionante una entidad poco frecuente.

Caso clínico: Femenina de 71 años de edad, quien acude por presentar síntomas compresivos en cuello Al examen físico se evidencia una masa palpable en lóbulo tiroideo derecho, blanda, móvil a la deglución, no dolorosa, bocio grado II. Se solicita paraclínica (T3L: 2,87 pg/ml, T4L: 0,91 ng/dl, TSH: 2,23 uUI/ml, Calcio: 9 mg/dl, Fósforo: 3,21 mg/dl y PTH: 20 pg/ml). Ecografía de cuello: lóbulo derecho: 4,0x3,8x4,2 cm (32 ml) con presencia de 2 imágenes nodulares. Conclusión: Enfermedad nodular tiroidea, nódulo derecho Tirads 3. Se realizó punción con aguja fina, posterior a drenaje de quiste se observa en la pantalla otro nódulo anecoico de mayor tamaño de difícil acceso, por lo que se solicita tomografía axial computarizada (TAC), que reporta una imagen quística bilobulada

latero cervical derecha, que desplaza el parénquima tiroideo derecho, el esófago y la tráquea a la izquierda. Se realiza tiroidectomía total y se recibe resultado de biopsia que reporta carcinoma quístico de paratiroides.

Conclusión: El cáncer paratiroideo no funcionante es una enfermedad rara y desafiante, que es difícil de reconocer clínica e histológicamente, debe ser considerada como diagnóstico diferencial al examinar masas palpables en cuello; a pesar de los avances tecnológicos se diagnostica en etapas avanzadas con síntomas relacionados con el efecto de masa. La resección completa del tumor al momento de la cirugía inicial le confiere el mejor pronóstico.

Palabras Clave: Cáncer de paratiroides; enfermedad rara; bocio grado II.

SUPRARRENAL Y CORTICOSTEROIDES (SC)

SC01.-REPORTE DE UN CASO: EL VALOR DEL MÉTODO DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO ANTE LA PRESENCIA DE UN FEOCROMOCITOMA APARENTEMENTE SILENCIOSO.

Evelyn Hernández, Liliana Torres, Franklin García, Adriana Acosta Flautes.

Servicio de Endocrinología y enfermedades metabólicas, Hospital Universitario de Caracas (HUC), Distrito capital, Venezuela.

Autor de correspondencia: Evelyn Hernández. **Email:** marchenaevelyn@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Recomendar el uso de pruebas bioquímicas con técnicas de medición apropiadas para el diagnóstico y manejo terapéutico oportuno de feocromocitoma.

Caso clínico: Paciente femenino de 56 años con diagnóstico de HTA sistémica de larga data quien es referida por incidentaloma suprarrenal izquierdo con características sugestivas de neoplasia vs. feocromocitoma. Durante interrogatorio paciente refiere diaforesis esporádica de aproximadamente 5 años de evolución posterior a menopausia, negando otro tipo de sintomatología sugestiva de activación de SNA simpático y/o exceso de catecolaminas. Durante control médico es evaluada en conjunto por Servicio de Cirugía General quien solicita paraclínicos de función hormonal de glándula suprarrenal, evidenciándose metanefrinas plasmáticas 5,3 mg/L (VR: 1,3-7), sin técnica de cromatografía líquida por no disponibilidad en el país. Paciente con planteamiento diagnóstico de LOE suprarrenal izquierdo no funcional, programada para intervención quirúrgica electiva quien durante procedimiento quirúrgico presenta cifras tensionales elevadas, seguido de shock hipovolémico posterior a exéresis de tumor y pérdida hemática, ameritando más de 10 días de permanencia hospitalaria con recuperación gradual de cuadro clínico hasta posterior alta médica. Resultado de biopsia con reporte histológico de feocromocitoma libre de neoplasia.

Conclusión: Las diferencias en los métodos de medición de metanefrinas pueden afectar significativamente la precisión de los resultados y decisión de conducta terapéutica ideal elevando el riesgo de morbimortalidad. Por lo que se recomienda utilizar técnicas recomendadas por pautas internacionales a pesar del costo y limitación de acceso.

Palabras clave: Suprarrenales; feocromocitoma; asintomático; metanefrinas; falso negativo.

SC02.-COEXISTENCIA DE TUMOR OVÁRICO CON TUMOR DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Desiree Paola García Brito, Yusmary El Kantar Bustamante, Maryury Beatriz Vincés Majoyo, Diego Perez.

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

Autor de correspondencia: Desiree García Brito. **Email:** garciadesireepaola@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una paciente con coexistencia de tumor ovárico y de la glándula suprarrenal.

Caso clínico: Paciente femenina de 36 años, quien inició enfermedad actual en octubre del 2022 caracterizada por dolor abdominal en fosa iliaca derecha, de fuerte intensidad, sin irradiación, que cedía con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por este motivo acudió a ginecólogo y en ultrasonido evidencian tumor en ovario derecho. Se asoció desde enero del 2023, aumento de peso, cambios de rasgos faciales, obesidad abdominal, estrías violáceas en hemiabdomen inferior, astenia y elevación de presión arterial. Negó irregularidades menstruales y galactorrea. Paraclínicos: hipercortisolismo confirmado por cortisol libre urinario (CLU) elevado y falta de supresión en la prueba con 1 mg de dexametasona; además, el cortisol que no suprimió tras la administración de dexametasona 8 mg. En TAC abdomino-pélvica se demostró tumor en glándula suprarrenal derecha, lesión quística en ovario derecho, en probable relación a quiste mucinoso. Se indicó Ketoconazol mientras se canalizaba resolución quirúrgica. Se sometió a adrenalectomía y ooforectomía laparoscópica, con reporte de biopsia que concluye: cistoadenoma mucinoso simple y adenoma de la glándula suprarrenal derecha.

Conclusión: En una revisión de la literatura se encontró que no es frecuente la existencia simultánea de estas lesiones, por otra parte, al no tratarse de un teratoma de ovario, el hipercortisolismo no fue producto de secreción ectópica de ACTH.

Palabras clave: Coexistencia, tumor ovárico, adenoma suprarrenal.

TIROIDES (T)

T01.-NÓDULO TIROIDEO QUÍSTICO COMO PRESENTACIÓN DE UN CÁNCER POBREMENTE DIFERENCIADO DE TIROIDES.

Ana Carolina Hidalgo Valera, Marly Vielma, Ayrton Braca, Karluis Mora.

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

Autor de correspondencia: Ana Hidalgo Valera. **Email:** carohidalgo86@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Reportar la forma inusual de presentación de un cáncer poco diferenciado de tiroides.

Caso clínico: Paciente masculino de 56 años, con clínica de aumento de volumen de la región anterior del cuello, de forma brusca y con sensación de presión de cabeza y cuello. En el abordaje inicial se identificó tiromegalia derecha,

sin adenopatías regionales, perfil tiroideo en eufunción, y ecograma con gran aumento de volumen del lóbulo derecho, relacionado con lesión ocupante de espacio heterogénea en continuidad con tejido tiroideo, con cápsula de contorno regular, medidas de 65,4 x 58,7 x 52,7 mm, volumen de 106 ml, y signos compatibles con sangrado activo. Se realiza punción y aspiración por aguja fina (PAAF), drenando 100 cc de líquido predominantemente hemático. En vista de reaparición de síntomas y signos a las 48 horas, es planificado para cirugía, observando en estudio preoperatorio lesiones a nivel pulmonar en ambos campos. La biopsia de la tiroides reportó un cáncer poco diferenciado de tiroides, y se clasifica como T3N0M1 estadio IVb alto riesgo. Se inició terapia supresora con levotiroxina y fue enviado para radiyodo (RAI), sin embargo, no lo pudo recibir por situaciones personales. Paciente con deterioro clínico 2 meses después de cirugía, con signos de insuficiencia respiratoria aguda y fallece.

Conclusión: Un nódulo tiroideo quístico es usualmente benigno según las organizaciones internacionales, pero cuando existen factores de riesgo como sexo masculino y tamaño grande, entre otros, puede ser la manifestación de un cáncer de tiroides.

Palabras clave: Nódulo quístico; cáncer de tiroides.

T02.-CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES: INFRECUENTE PERO NO INSIGNIFICANTE.

Valentina A. Salas A, Nidia González.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Autor de correspondencia: Valentina A. Salas. **Email:** 170195vasa@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso de cáncer papilar de tiroides y enfermedad de Graves.

Caso clínico: Mujer de 55 años de edad, con antecedente de Hipertiroidismo Primario desde el 2019, tratado con Tapazol 15 mg y Propranolol 10 mg cada 8 horas, también Orbitopatía de Graves tratada con Prednisona 5 mg OD. Presenta posterior a tiroidectomía total por bocio multinodular, aumento de peso, caída del cabello y estreñimiento. Anticuerpo anti receptor TSH positivo. Biopsia de tiroides: carcinoma papilar de tiroides, multifocal, subtipo clásico, e hiperplasia folicular multinodular. Examen físico presión arterial: 120/80 mmHg, frecuencia cardiaca: 73 lpm, peso 85,5 Kg, talla: 1,67 m e IMC 30,7 Kg/m². Proptosis de ambos globos oculares con limitación parcial de los movimientos; cuello simétrico, con cicatriz en región central anterior, no se palpaban adenopatías; temblor involuntario en brazo izquierdo en reposo y en movimiento. Recibía Levotiroxina sódica 100 mcg OD. Se realizó PAAF ganglionar que reportó carcinoma metastásico en región paratraqueal. Se realizó vaciamiento y biopsia ganglionar con ausencia de metástasis, pero elevación de tiroglobulina. Recibió ablación con yodo radiactivo, cuyo rastreo corporal reportó presencia de remanente tiroideo paratraqueal derecho iodocaptante. Luego descendió la tiroglobulina y se elevaron los anticuerpos tiroideos, con exacerbación de síntomas oculares. Se indicó Plaquinol 200 mg OD, mejorando favorablemente.

Conclusión: Recalcar el estudio detallado de las piezas quirúrgicas en los pacientes intervenidos por hipertiroidismo, considerar siempre la posibilidad de asociación con cáncer de tiroides, y así realizar un manejo adecuado de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Graves; cáncer papilar de tiroides; orbitopatía; hiperplasia folicular multinodular.

T03.-EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACION POR RADIOFRECUENCIA DE NODULOS TIROIDEOS BENIGNOS: EXPERIENCIA INICIAL EN VENEZUELA.

Agostini María, Ayala Luis, Rosendo Javier.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: María Agostini. **Email:** dramariaisabelagostini@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Miguel Ruiz Guía" de la SVEM.

RESUMEN

La ablación por radiofrecuencia (ARF) de nódulos tiroideos (NT) es un procedimiento mínimamente invasivo que se ha utilizado ampliamente para inducir la reducción de volumen en NT sólidos benignos sintomáticos.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la ARF en nódulos tiroideos benignos en pacientes de la consulta del Centro Médico Docente La Trinidad.

Métodos: Estudio observacional, analítico, de corte longitudinal; la muestra fue no probabilística intencional, compuesta por 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se evaluaron las tasas de reducción de volumen, eficacia de la técnica y complicaciones en pacientes tratados con ARF y se les hizo un seguimiento a 1, 6 y 12 meses. Las variaciones a lo largo del tiempo del volumen de los nódulos se evaluaron con la prueba de Friedman.

Resultados: La edad media fue de 44,4±17,2 años, más frecuente el sexo femenino (93,33%). La tasa de reducción del nódulo (TRV) fue de 26,51%, 57,8% y 69,77% al mes, 6 y 12 meses de seguimiento; las tasas de eficacia fueron del 15,62%, 59,25% y 80,95% en cada punto temporal. La tasa de complicaciones fue de 0%. Los nódulos de mayor tamaño se asociaron con peor TRV, mientras que los nódulos pequeños y predominantemente sólidos con mejor TRV y tasa de eficacia.

Conclusión: La ablación por radiofrecuencia es un método eficaz y seguro para reducir el volumen de nódulos tiroideos benignos tras una sola sesión.

Palabras clave: Ablación por radiofrecuencia; nódulos tiroideos; tasa de reducción de volumen.

T04.-EFECTOS DEL SELENIO A CORTO PLAZO EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEL HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES.

Deisy Matilde Díaz Méndez, Mariela Paoli, Marly Vielma.

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

Autor de correspondencia: Deisy Matilde Díaz Méndez. **Email:** deissy1508@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del uso combinado de metimazol y selenio sobre la cuantificación de anticuerpos antitiroideos, en comparación con pacientes en tratamiento estándar con metimazol en la Enfermedad de Graves Basedow (EGB).

Métodos: Ensayo clínico no aleatorizado; la muestra incluyó 20 pacientes con EGB, de reciente diagnóstico, 10 recibieron terapia antitiroidea estándar más selenio (Grupo de Estudio) y 10 solo tratamiento estándar (Grupo Control). En ambos grupos predominó el sexo femenino y la mediana de la edad fue similar (41 y 44,5 años). Se determinaron valores de TSH, T3L, T4L, AntiTPO, AntiTg, TRAb y se realizó Ultrasonido de tiroides al inicio y a los 3 meses, en el periodo desde octubre 2023 hasta julio 2024.

Resultados: Se observaron niveles más bajos de T3L, T4L ($p < 0,005$) y de títulos de anticuerpos AntiTPO ($p < 0,005$) en el grupo que recibió el tratamiento combinado en comparación con el grupo control, a los 3 meses del seguimiento. Además, se observaron niveles más altos de TSH después del tratamiento con metimazol y selenio que en el grupo control. El porcentaje de disminución de los antiTPO y antiTg en el grupo con selenio fue significativamente mayor en comparación con el grupo control ($p < 0,01$).

Conclusión: La respuesta inmunológica de anticuerpos antitiroideos en estos pacientes con EGB fue mejor en pacientes con metimazol más selenio, en comparación con el grupo control. Nuestros resultados apuntan a que el selenio potencia la efectividad del antitiroideo de manera segura y eficaz en el tratamiento del hipertiroidismo por EGB.

Palabras clave: Enfermedad de Graves Basedow; suplementación con selenio; anticuerpos; antiPeroxidasa y antiTiroglobulina.

T05.-ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA COMO TRATAMIENTO DE GANGLIOS LINFÁTICOS METASTÁSICOS EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES: EL FUTURO ES AHORA.

Dora Millar, María Isabel Agostini, Javier Rosendo.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Javier Rosenda. **Email:** javierosend@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: El carcinoma papilar de tiroides (CPT) se ha asociado en su presentación inicial con una alta tasa de metástasis en ganglios linfáticos (MGL) y este se considera un factor de riesgo asociado con una mayor tasa de recurrencia de enfermedad. Las pautas de las principales sociedades internacionales recomiendan la resolución quirúrgica, como tratamiento de elección para CPT con MGL, sin embargo se han empleado terapias no quirúrgicas como la ablación térmica guiada por ultrasonidos para tratar las recurrencias de ganglios linfáticos en el cuello. Se presenta caso clínico.

Caso clínico: Se trata de un paciente masculino de 53 años, evaluado por un hallazgo incidental de ecografía, se realiza diagnóstico de CPT variedad clásico, se planifica tiroidectomía más disección de compartimiento central y lateral y recibe 100 mCi de I131, durante el seguimiento se evidencia aumento de tiroglobulina y evidencia de enfermedad estructural en cuello, por lo que es planificado para resolución quirúrgica, con exéresis MGL. En el seguimiento posterior se evidencia persistencia de disfunción bioquímica, de enfermedad estructural en cuello, recibe dosis adicional de I131 y se decide realizar ablación por radiofrecuencia de ganglio linfático, se ha seguido durante 3 meses y presenta una tasa de reducción de volumen del ganglio linfático de 54,5 % disminución de 56 % del valor de la Tg.

Conclusión: La ablación por radiofrecuencia se considera una alternativa terapéutica segura y eficaz en pacientes con enfermedad locorregional y puede utilizarse como un tratamiento alternativo para pacientes de alto riesgo o pacientes que rechazan la cirugía.

Palabras clave: Carcinoma papilar de tiroides; ablación por radiofrecuencia; ganglios linfáticos metastásicos.

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. 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.