

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

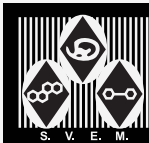
Volumen 24, número 1: enero - abril 2026. ISSN:1690-3110



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 2025-2028.

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.

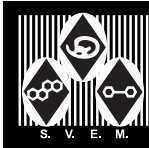
INDIZACIÓN Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

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

- MÁS ALLÁ DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL: EL ÍNDICE CINTURA/TALLA COMO PILAR DE LA EVALUACIÓN FENOTÍPICA Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN PEDIATRÍA.** 5
Mariela Paoli.

Revisiones

- ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL CONTROL DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.** 8
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.
- DIETA EN LA REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.** 17
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

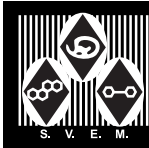
Original

- EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE NÓDULOS TIROIDEOS BENIGNOS: EXPERIENCIA INICIAL EN VENEZUELA.** 25
María Agostini, Luis Ayala, Javier Rosendo.

Caso Clínico

- TESTOTOXICOSIS: FORMA POCO FRECUENTE DE PUBERTAD PRECOZ EN VARONES, A PROPÓSITO DE UN CASO.** 35
Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Lisette Palma, Elizabeth Gazzotti.

- Instrucciones a los autores.** 44



Contents

Editorial

- BEYOND BODY MASS INDEX: THE WAIST-TO-HEIGHT RATIO AS A PILLAR OF PHENOTYPIC ASSESSMENT AND CARDIOMETABOLIC RISK IN PEDIATRICS.** 5
Mariela Paoli.

Reviews

- THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE CONTROL OF CHRONIC INFLAMMATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.** 8
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.
- DIET IN THE REMISSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.** 17
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

- EFFICACY AND SAFETY OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF BENIGN THYROID NODULES: INITIAL EXPERIENCE IN VENEZUELA.** 25
María Agostini, Luis Ayala, Javier Rosendo.

Clinical Case

- TESTOTOXICOSIS: A RARE FORM OF PRECOCIOUS PUBERTY IN MALES, A CASE REPORT.** 35
Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Lisette Palma, Elizabeth Gazzotti.

- Instructions to authors.** 44

MÁS ALLÁ DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL: EL ÍNDICE CINTURA/TALLA COMO PILAR DE LA EVALUACIÓN FENOTÍPICA Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN PEDIATRÍA.

Mariela Paoli de Valeri.

Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(1): 5-7.

El diagnóstico de obesidad en pediatría se basa en el Índice de Masa Corporal (IMC) debido a su sencillez y reproductibilidad. Cuando éste IMC es mayor a 2 desviaciones estándar por encima para la edad y sexo en las curvas internacionales o mayor al percentil 97 en las curvas nacionales, se determina obesidad. La prevalencia de la obesidad en el mundo entre los niños en edad escolar ha aumentado del 4% en 1975 a casi el 20% en 2022^{1,2}.

Si bien el IMC constituye un indicador de exceso de masa corporal total, carece de la sensibilidad necesaria para discriminar el exceso de adiposidad y, fundamentalmente, su distribución regional. La literatura más reciente subraya que el IMC no distingue entre masa magra y masa grasa, ni identifica la ubicación del tejido adiposo visceral, que es el verdadero motor del riesgo cardiometabólico^{1,3}.

La obesidad pediátrica se asocia con factores de riesgo cardiometabólico (FRCM), como dislipidemia, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hígado graso no alcohólico, sedentarismo, entre otras, que a largo plazo conllevan a enfermedades cardiovasculares en el adulto joven. El estudio liderado por Jacobs y col (2022)⁴ proporciona una evidencia abrumadora; tras un seguimiento de 35 años a más de 38,000 individuos, demostró que los factores de riesgo presentes entre los 3 y los 19 años (IMC elevado, presión arterial alta, colesterol elevado y tabaquismo) predicen de forma independiente la aparición de eventos cardio-

vasculares fatales y no fatales antes de los 40 o 50 años. Lo más revelador de esta investigación es que el score de riesgo combinado en la infancia se asocia directamente con infartos y accidentes cerebrovasculares en la adultez temprana, independientemente de los niveles de riesgo que el individuo presente al ser adulto. Es decir, el daño iniciado en la niñez establece una trayectoria de enfermedad que es difícil de desviar. Los FRCM se deben reconocer y tratar desde temprana edad, cuando el daño sea aún reversible.

Ante esta trayectoria de daño cardiovascular precoz, emerge la necesidad de implementar biomarcadores antropométricos más precisos; además del diagnóstico de obesidad, se debe realizar en el niño y adolescente, una evaluación de la composición corporal y la distribución de la grasa, donde los índices antropométricos complementarios actúan como biomarcadores de riesgo. Dentro del arsenal de mediciones, el Índice Cintura/Talla (ICT), fácil y rápido de obtener, objeto de este artículo editorial, ha emergido como una herramienta complementaria al IMC y superior a la circunferencia de cintura aislada por varias razones clave: •Independencia de la edad y el sexo: a diferencia de la cintura, que requiere tablas de crecimiento constantes en percentiles ajustadas por edad, sexo y etnia, el ICT mantiene un punto de corte diagnóstico relativamente estable a lo largo de la infancia y adolescencia⁵; • El umbral de riesgo establecido del ICT de 0,5, con la premisa "mantener la cintura a menos de la mitad de la altura" es un indicador robusto de adiposidad abdominal

Artículo recibido en: febrero 2026. Aceptado para publicación en: marzo 2026.

Dirigir correspondencia a: Mariela Paoli de Valeri. Email: paolimariela@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2034-3337.

central tanto en niños como en adultos, y se correlaciona significativamente con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo dislipidemia, hipertensión e hiperinsulinemia^{5,6}; • El ICT ha mostrado una correlación altamente significativa con la masa grasa del cuerpo entero y del tronco, determinados por DXA, uno de los métodos más precisos⁷; • Ajuste por crecimiento: en pediatría, el crecimiento lineal puede enmascarar el aumento de la circunferencia abdominal, el ICT ajusta esta relación de manera dinámica, ya que un niño puede aumentar su perímetro de cintura simplemente porque está creciendo en tamaño general, pero el ICT resuelve esto al utilizar la talla como denominador, permitiendo diferenciar si el aumento de la cintura es proporcional al crecimiento óseo o si existe una acumulación excesiva de adiposidad central⁸.

En nuestra experiencia, en una muestra representativa de 921 niños y adolescentes de 9 a 18 años de edad de la ciudad de Mérida, Venezuela (Estudio CREDEFAR), el punto de corte del ICT que se obtuvo para detectar participantes con factores de riesgo cardiometabólico fue de 0,5 ($p=0,0001$). El ICT mayor o igual a 0,5 mostró odds ratios muy significativos para evidenciar obesidad, síndrome metabólico, prehipertensión e hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina ($p=0,0001$), independientemente del sexo y la edad⁹. De manera similar, Ortega-Pacheco y col¹⁰ en 516 adolescentes del oeste de México mostraron que el ICT mayor a 0,5 estuvo asociado con resistencia a la insulina; López-González y col¹¹ en 366 niños y adolescentes reportó que el ICT mayor de 0,5 fue eficaz en detectar elevación de triglicéridos, disminución de cHDL y una combinación de dos o más anomalías metabólicas. Es de hacer notar que también el ICT ha mostrado utilidad en adultos, como lo refieren Li y col¹² en su estudio donde participaron 36.642 hombres y mujeres Taiwaneses obtuvieron que un ICT mayor de 0,5 mostró ser un indicador simple y efectivo de obesidad central y asociación con riesgo cardiometabólico, aún entre individuos catalogados como saludables de acuerdo al IMC y la cintura.

Se debe enfatizar en la evaluación de la obesidad pediátrica, que el objetivo no es solo clasificar un grado de obesidad, sino realizar un diagnóstico clínico funcional, identificar la denominada "Enfermedad Crónica Basada en la Adiposidad (ABCD)", modelo que busca desplazar el foco del peso hacia la función y localización del tejido adiposo, sobre todo el tejido adiposo disfuncional (visceral) que se asocia con alteraciones cardiometabólicas. Ignorar la circunferencia de cintura y el ICT en la consulta de endocrinología pediátrica, que informan sobre esa adiposidad central, conlleva a la posibilidad de subdiagnosticar al fenotipo del "obeso de peso normal" (IMC normal pero con alto contenido de grasa visceral) y de sobreestimar el riesgo en sujetos con desarrollo muscular predominante (IMC alto con grasa normal)¹³.

En definitiva, la incorporación sistemática del Índice Cintura/Talla (ICT) en la consulta pediátrica no representa únicamente una adición métrica, sino una necesidad diagnóstica para la identificación precoz del riesgo cardiometabólico oculto. Al validar el umbral de 0,5 como un punto de corte robusto y transcultural, se evita el subdiagnóstico de fenotipos metabólicamente vulnerables y se optimiza la intervención temprana en una etapa donde la reversibilidad del daño vascular es aún posible. Resulta altamente recomendable, por lo tanto, promover la consolidación del ICT como un indicador antropométrico complementario de gran valor en la evaluación integral del niño y el adolescente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, Avila Edwards KC, Eneli I, Hamre R, Joseph MM, American Academy of Pediatrics, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023;151:e2022060641. Doi: 10.1542/peds.2022-060641.
2. Federación Mundial de la Obesidad. Atlas mundial de la obesidad 2026, Obesidad infantil, 2.^a edición. Londres: Federación Mundial de la Obesidad, 2026. Accesado en abril 2026. Disponible en: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=24>.
3. Park H, Choi JE, Jun S, Lee H, Kim HS, Lee HA, Park H. Metabolic complications of obesity in children and

- adolescents. *Clin Exp Pediatr* 2024;67:347-355. Doi: 10.3345/cep.2023.00892.
4. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, Kartiosuo N, Lehtimäki T, Magnussen CG, Viikari JSA, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med* 2022;386:1877-1888. Doi: 10.1056/NEJMoa2109191.
 5. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56:303-307. Doi: 10.1080/09637480500195066.
 6. Zong X, Kelishadi R, Hong JM, Schwandt P, Matsha TE, Mill JG, Whincup PH, Pacifico L, López-Bermejo A, Caserta CA, et al. Establishing international optimal cut-offs of waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and adolescents aged 6-18 years. *BMC Med* 2023;21:442 Doi: 10.1186/s12916-023-03169-y.
 7. Kim MY, An S, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Waist-height ratio and body mass index as indicators of obesity and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2024;29:182-190. Doi:10.6065/apem.2346090.045.
 8. McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message--'keep your waist circumference to less than half your height. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:988-992. Doi: 10.1038/sj.ijo.0803226.
 9. Coto Méndez CC, Camacho Camargo N, Paoli de Valeri M. Índice cintura / talla como predictor de factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2023;21:147-158.
 10. Ortega-Pacheco D, Rosales-Gómez RC, García-Cobián TA, Rubio-Chávez LA, Gutiérrez-Rubio AA, Rivera-Ramírez JH, Gutiérrez-Rubio SA. Metabolic Syndrome Prevalence and Its Components in Adolescents from Western Mexico. *Pediatr Rep* 2025;17:83. Doi: 10.3390/pediatric17040083.
 11. López-González D, Miranda-Lora A, Klünder-Klünder M, Queipo-García G, Bustos-Esquivel M, Paez-Villa M, Villanueva-Ortega E, Chávez-Requena I, Laresgoiti-Servitje E, Garibay-Nieto N. Diagnostic performance of waist circumference measurements for predicting cardiometabolic risk in mexican children. *Endocr Pract* 2016;22:1170-1176. Doi: 10.4158/EP161291.OR.
 12. Li WCh, Chen ICh, Chang YCh, Loke SS, Wang SH, Hsiao KY. Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. *Eur J Nutr* 2013;52:57-65. Doi: 10.1007/s00394-011-0286-0.
 13. Mechanick JY, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocr Pract* 2017;23:372-378. Doi: 10.4158/EP161688.PS.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL CONTROL DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA EN LA 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 2026;24(1): 8-16.

RESUMEN

La inflamación crónica es un factor clave en el desarrollo y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. Este trabajo explora diversas estrategias terapéuticas enfocadas en modular la respuesta inflamatoria. Se discuten los efectos de bloquear citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-1 β , así como la activación de vías antiinflamatorias a través de moléculas como la interleucina-4 y el factor de crecimiento de fibroblastos 21. Además, se exploran los beneficios de modular la función de células inmunitarias, como los macrófagos, y de utilizar fármacos que afectan el metabolismo lipídico y la señalización celular. Los resultados de estudios preclínicos y clínicos sugieren que la modulación de la inflamación representa una prometedora estrategia terapéutica para mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones asociadas a la diabetes tipo 2. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y desarrollar terapias más específicas y eficaces. El objetivo de esta revisión es analizar las estrategias terapéuticas para el control de la inflamación crónica en la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras claves: Inflamación crónica; Diabetes mellitus tipo 2; Tratamiento; Citocinas; Células inmunitarias.

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE CONTROL OF CHRONIC INFLAMMATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Chronic inflammation is a key factor in the development and progression of type 2 diabetes mellitus. This work explores several therapeutic strategies focused on modulating the inflammatory response. The effects of blocking proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 β are discussed, as well as the activation of anti-inflammatory pathways through molecules such as interleukin-4 and fibroblast growth factor 21. In addition, the benefits of modulating the function of immune cells, such as macrophages, and using drugs that affect lipid metabolism and cell signaling are explored. Results from preclinical and clinical studies suggest that modulation of inflammation represents a promising therapeutic strategy to improve glycemic control and reduce complications associated with type 2 diabetes. However, further research is required to fully understand the underlying mechanisms and to develop more targeted and effective therapies. The aim of this review is to analyze therapeutic strategies for the control of chronic inflammation in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Chronic inflammation; Type 2 diabetes mellitus; Treatment; Cytokines; Immune cells.

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

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5433-7149.

INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo, tradicionalmente considerado un almacén de energía, ha emergido como un órgano endocrino activo que juega un papel central más allá de la regulación del metabolismo energético. La inflamación crónica en el tejido adiposo, caracterizada por la infiltración de macrófagos y la producción de citoquinas proinflamatorias, es un sello distintivo de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los adipocitos, bajo condiciones inflamatorias, experimentan una transformación fenotípica, adquiriendo un fenotipo proinflamatorio y contribuyendo a la resistencia a la insulina en otros tejidos, como el hígado y el músculo esquelético. Esta compleja interacción entre el tejido adiposo y la inflamación sistémica subyace en la patogénesis de la DM2 y sus complicaciones¹.

El papel del proceso inflamatorio en el desarrollo de la resistencia a la insulina y los trastornos asociados a la diabetes mellitus en tejidos y órganos centrales insulino-dependientes sugiere que todos estos tejidos comparten vías comunes que constituyen blancos terapéuticos prometedores¹. En primer lugar, las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), la interleucina (IL)-1 β y la IL-6, median la señalización sistémica de la inflamación. Además, los patrones moleculares asociados a patógenos y los patrones moleculares asociados a daño desempeñan un papel clave en el desarrollo de la inflamación crónica sistémica. Los lípidos, como el colesterol, los triglicéridos y los ácidos grasos libres, contribuyen a la activación de los receptores tipo Toll y al mantenimiento de la inflamación crónica. Estas moléculas son las más estudiadas en el campo de la terapia antiinflamatoria, tanto para la obesidad como para la diabetes mellitus y sus complicaciones metabólicas². Otro nivel de intervención terapéutica se centra en las cascadas de señalización intracelular inflamatoria, como las vías de la ruta del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) dependiente de la I κ B quinasa (IKK) y la quinasa c-Jun N-terminal (JNK). Finalmente, la modificación del fenotipo de las células inmunitarias en el

tejido adiposo representa una diana menos explorada, pero con un potencial terapéutico significativo^{1,2}.

El objetivo de esta revisión es analizar las estrategias terapéuticas para controlar la inflamación crónica en la diabetes mellitus tipo 2.

FUENTES Y TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA SISTÉMICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Citocinas:

El concepto de bloqueo de citoquinas se introdujo por primera vez al demostrar el papel del FNT-alfa en el desarrollo de la resistencia a la insulina en un modelo animal de dieta alta en grasas³. Sin embargo, el primer ensayo clínico que utilizó antagonistas del FNT-alfa en pacientes con DM2 no mostró efectos clínicos positivos, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra y al corto período de seguimiento⁴. El uso de antagonistas del FNT-alfa en ensayos clínicos en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, entre otras) y DM2 redujo las concentraciones de glucosa en sangre. No obstante, este efecto beneficioso no parece ser consecuencia directa del fármaco sobre el metabolismo de los carbohidratos, sino un efecto indirecto que resulta de la reducción de la inflamación crónica subyacente⁵. A pesar de estos resultados, la investigación sobre los antagonistas del FNT-alfa en pacientes con DM2 sigue siendo prometedora y cuenta con una sólida base biológica.

Otra citocina involucrada en la asociación entre inflamación y resistencia a la insulina es la IL-1 β . El primer fármaco utilizado para bloquear la IL-1 β fue la anakinra, un análogo recombinante que actúa como antagonista del receptor de IL-1, impidiendo la respuesta celular a la citocina. Los resultados de diversos ensayos clínicos publicados demostraron que, en pacientes con DM2, la anakinra disminuye los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), aumenta la secreción de insulina y reduce las concentraciones de proteína C reactiva (PCR)⁶. Otros estudios corroboraron el

papel de la IL-1 β en la alteración de la producción de insulina en pacientes con DM2⁷. Sin embargo, la corta vida media en sangre de la anakinra exige inyecciones diarias, lo que puede provocar reacciones adversas locales.

El canakinumab, un anticuerpo monoclonal diseñado específicamente contra la IL-1 β , puede administrarse con menor frecuencia y ha demostrado ser útil en la reducción de hasta un 0,9% en los valores de HbA1c^{8,9}. Los resultados positivos obtenidos respaldan su potencial uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas¹⁰. Si bien la DM2 no era el objetivo principal de ese estudio, el 90% de los pacientes incluidos presentaba algún tipo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos. En los primeros meses de tratamiento, se observó una disminución significativa de los valores de HbA1c. Sin embargo, el estudio no demostró prevención del desarrollo de DM2. Otra limitación de ese estudio fue que contaba con un grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular y muchos de ellos habían modificado su estilo de vida. No obstante, los datos evidencian el papel clave de la inflamación en el desarrollo de trastornos del metabolismo de los carbohidratos y el potencial de los antagonistas de la IL-1 β para reducir los valores de HbA1c y estimular la secreción de insulina. Además de los efectos antidiabéticos, el canakinumab produjo una disminución de las tasas de hospitalización y mortalidad por insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes obesos con DM2^{11,12}. Por esta razón, los antagonistas de la IL-1 β , y en particular el canakinumab, emergen como fármacos prometedores tanto para el tratamiento de la DM2 como para la prevención de eventos cardiovasculares.

La IL-6, una citocina con efectos pleiotrópicos, desempeña un papel clave en la regulación de la sensibilidad a la insulina^{13,14}. Se considera una citocina proinflamatoria y puede disminuir la sensibilidad a la insulina, sus efectos pueden ser tanto beneficiosos como perjudiciales, dependiendo de las condiciones metabólicas. Por ejemplo, en la obesidad, la sobreexpresión de IL-6 contribuye a la inflamación sistémica⁵. Dada

su importancia en la regulación de la inflamación y el metabolismo, la IL-6 es un objetivo terapéutico relevante para el tratamiento de la inflamación y la resistencia a la insulina.

Existen diversas estrategias para bloquear la acción de la IL-6, incluyendo anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 y fármacos como la colchicina y el metotrexato¹⁵⁻¹⁷. Diferentes estudios clínicos han demostrado que los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, como el sarilumab, pueden disminuir los valores de HbA1c en pacientes con enfermedades autoinmunes¹⁸. Por otro lado, el metotrexato y la colchicina, además de sus efectos antiinflamatorios, han demostrado capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de desarrollar DM2¹⁹⁻²². La IL-6 es una citocina multifuncional con un papel importante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina. Su bloqueo es una de las líneas de investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos para la diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas.

Lípidos:

Las concentraciones séricas elevadas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas y ácidos grasos libres actúan como potentes activadores de los receptores tipo Toll, acentuando la inflamación crónica que caracteriza la obesidad y la DM2^{23,24}. Los efectos de los fármacos antiinflamatorios sobre el perfil lipídico en pacientes con DM2 han mostrado resultados variables. El bloqueo del FNT-alfa tiene efectos contradictorios, con disminuciones, aumentos o ausencia de cambios significativos en las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad^{25,26}. Por otra parte, el tratamiento con canakinumab y colchicina no ha demostrado cambios significativos en los valores del perfil lipídico^{27,28}. La aspirina parece disminuir las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas de muy baja densidad, aunque sin un impacto evidente en la progresión de las placas ateroscleróticas^{29,30}.

Estos hallazgos sugieren que los efectos de los fármacos antiinflamatorios sobre el perfil lipídico

son, en general, nulos o escasos. Esta aparente ausencia de efectos directos sobre el metabolismo lipídico puede explicarse por los mecanismos de acción de estos fármacos, que inhiben la acción de las citocinas o modulan las vías de señalización inflamatoria intracelular³⁰.

Las estatinas, fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, son los más utilizados para reducir las concentraciones séricas de colesterol. Varios metaanálisis han demostrado que, además de su efecto hipolipemiante, también ejercen una acción antiinflamatoria al disminuir las concentraciones de biomarcadores como la PCR³¹. Otros fármacos hipolipemiantes, como los inhibidores de PCSK9, proteína que se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad, son altamente efectivos para reducir las concentraciones de lipoproteína de baja densidad, pero no han mostrado un impacto significativo sobre las concentraciones de biomarcadores inflamatorios^{32,33}. La ezetimiba, fármaco que inhibe la absorción intestinal del colesterol, no modifica de manera relevante las concentraciones séricas de PCR³⁴. Por otro lado, el ácido bempedoico, un inhibidor de la síntesis de colesterol, disminuye tanto las concentraciones séricas de colesterol como la incidencia de diabetes en comparación con placebo, lo que lo convierte en una opción terapéutica para pacientes con dislipidemia y DM2^{35,36}.

Muchos fármacos hipolipemiantes actúan sobre el metabolismo lipídico, pero solo aquellos que interfieren directamente en la síntesis de colesterol presentan importantes efectos antiinflamatorios. Sin embargo, sus efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos y el riesgo de desarrollar DM2 son más complejos. Varios estudios han asociado el uso de estatinas e inhibidores de PCSK9 con un mayor riesgo de hiperglucemia y desarrollo de DM2^{37,38}. En contraste, la ezetimiba y el ácido bempedoico no parecen afectar las concentraciones séricas de glucosa. El ácido bempedoico tiene un perfil más favorable: disminuye las concentraciones séricas de lípidos, ejerce efectos antiinflamatorios y no se asocia con un aumento del riesgo de

hiperglucemia o DM2^{39,40}. Estos hallazgos lo posicionan como una opción terapéutica efectiva en pacientes con DM2 y dislipidemia, ya sea como monoterapia o en combinación con dosis bajas de estatinas.

Señalización intracelular:

Otra estrategia para modular la inflamación en la DM2 consiste en regular las cascadas de señalización de IKK y JNK, clave en el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad en tejidos insulino-dependientes. El ácido acetilsalicílico ha demostrado ser efectivo en la inhibición de la vía IKK/NF- κ B, reduciendo así la inflamación. Estudios clínicos de fase III han mostrado que este fármaco también disminuye la glucemia en ayunas y las concentraciones de PCR, al mismo tiempo que aumenta las concentraciones séricas de adiponectina, lo que sugiere potenciales efectos beneficiosos en el manejo de la DM2^{41,42}. Sin embargo, se han descrito posibles efectos adversos como hipoglucemia, albuminuria y un aumento de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad⁵. A pesar de estos efectos secundarios, su bajo costo, amplia disponibilidad y beneficios cardiovasculares hacen del salicilato un tratamiento útil para pacientes con DM2⁴³. No obstante, la falta de estudios clínicos ha limitado su comercialización como tratamiento específico para la diabetes mellitus⁵.

La vía de señalización JNK también desempeña un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina inducida por inflamación. La inhibición de esta vía ha mostrado resultados esperanzadores en modelos experimentales para revertir la resistencia a la insulina durante más de 30 años^{44,45}. El desarrollo de inhibidores selectivos de JNK que sean seguros para uso clínico ha sido un desafío. El compuesto CC-90001 ha demostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase I, lo que abre nuevas posibilidades para su aplicación en enfermedades metabólicas como la DM2⁴⁶. Los inhibidores de JNK podrían convertirse en una nueva clase de fármacos para el tratamiento de la DM2 y sus complicaciones.

ESTRATEGIAS ANTIINFLAMATORIAS Y TERAPÉUTICAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado evidencias sobre el potencial de efectividad de diversos tratamientos antiinflamatorios en pacientes con DM2, pero la investigación básica ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas en estas enfermedades. Los avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la inflamación crónica y la insulinoresistencia ofrecen un amplio panorama de posibles dianas y estrategias terapéuticas.

Una de las estrategias más prometedoras es la inhibición del inflamasoma NLRP3, que es un complejo de señalización que activa la procaspasa-1 e induce el procesamiento de las citoquinas inflamatorias dependientes de la caspasa-1. Al bloquear este inflamasoma, se inhibe simultáneamente la producción de IL-1 β e IL-18, lo cual podría ofrecer un beneficio terapéutico mayor en pacientes con DM2, en comparación con el bloqueo selectivo de la IL-1 β ⁴⁷.

La mayoría de las estrategias terapéuticas actuales se centran en inhibir la inflamación crónica a través del bloqueo de citoquinas proinflamatorias o sus receptores. Sin embargo, un enfoque alternativo consiste en potenciar los efectos de las citoquinas antiinflamatorias. La IL-4, por ejemplo, promueve la activación de vías antiinflamatorias, estimula la captación de glucosa por los adipocitos y favorece la secreción del factor de diferenciación de crecimiento 15, una molécula con propiedades antiinflamatorias y sensibilizadoras a la insulina⁴⁸⁻⁵⁰. Sin embargo, su uso sistémico está limitado por sus efectos secundarios severos⁵¹. La IL-37, otra citocina antiinflamatoria, aumenta la sensibilidad a la insulina y ha mostrado resultados positivos en modelos animales^{52,53}. Los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de fibroblastos 21, han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina y propiedades antiinflamatorias, especialmente en pacientes con obesidad y antecedentes de cirugía bariátrica⁵⁴⁻⁵⁶.

Estas moléculas representan nuevas dianas terapéuticas para pacientes con DM2.

El diseño de citoquinas quiméricas que combinen las propiedades de diferentes moléculas es otra estrategia terapéutica para mejorar la sensibilidad a la insulina. El ligando quimérico IC7Fc combina un fragmento de la IL-6 con el factor neurotrófico ciliar, que ayuda al crecimiento y supervivencia de las neuronas. Esta molécula quimérica aprovecha las propiedades antiinflamatorias y sensibilizadoras a la insulina del factor neurotrófico ciliar e interactúa con el receptor de IL-6. Estudios preclínicos han demostrado que mejora la sensibilidad a la insulina en modelos animales, lo que sugiere un gran potencial terapéutico en la DM2^{57,58}.

La modulación de la función de las células inmunitarias residentes, especialmente los macrófagos, parece ser otra opción eficaz para restaurar la homeostasis metabólica. Los macrófagos tienen un papel crucial en la regulación de la inflamación crónica y la insulinoresistencia. Además, su fenotipo puede ser modulado por diversos factores, como la dieta o la señalización celular⁵⁹. La dieta puede modificar su actividad y promover un fenotipo antiinflamatorio⁶⁰. Además, fármacos como el imatinib pueden modular la polarización y mejorar el metabolismo⁶¹. El trasplante de células estromales mesenquimatosas puede inducir cambios en los macrófagos residentes hacia un fenotipo antiinflamatorio y mejorar la sensibilidad a la insulina⁶². Por lo tanto, la manipulación de las células inmunitarias, especialmente los macrófagos, ofrece la posibilidad de restaurar la homeostasis metabólica a través de mecanismos inmunomoduladores.

Algunos fármacos antidiabéticos, además de su efecto principal sobre la glucosa, tienen acciones antiinflamatorias. Las tiazolidinedionas activan el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma, promueven la diferenciación adipogénica y la captación de glucosa, reduciendo la inflamación crónica sistémica⁶³.

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa presentan efectos antiinflamatorios que contribuyen a sus beneficios cardiorrenales y se manifiestan en la reducción de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios^{64,65}. El tratamiento con empagliflozina y canagliflozina, disminuye las concentraciones de proteína C reactiva ultrasensible y la empagliflozina se asocia con un aumento en las concentraciones de la citocina antiinflamatoria IL-10. Estos fármacos protegen contra el daño causado de los radicales libres, modifican el metabolismo de los adipocitos al aumentar la producción de adiponectina y controlan la inflamación de bajo grado al suprimir la activación de los macrófagos y la vía TLR4/NF- κ B^{66,67}. En las células de los túbulos renales también reducen la expresión de mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, FNT-alfa y proteína quimioatrayente de monocitos-1⁶⁶.

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RA) han surgido como agentes terapéuticos con potentes propiedades antiinflamatorias que se ejercen a través de la modulación de la señalización de las células inmunitarias y la regulación de la vía del NF- κ B, reducen la producción de citocinas proinflamatorias y atenúan el estrés oxidativo⁶⁸⁻⁷⁰. En modelos preclínicos, los GLP-1RA, como la exenatida, han demostrado que inhiben la producción de factores inflamatorios inducidos por lipopolisacáridos y disminuyen las especies reactivas de oxígeno⁷¹, mientras que la liraglutida ha mostrado un efecto antiinflamatorio a través de la vía AMPK/NF- κ B⁷². Un estudio encontró que el tratamiento con semaglutida puede alterar las concentraciones de citocinas proinflamatorias en el perfil secretor de los adipocitos, comparado con la respuesta inflamatoria después de la cirugía bariátrica. Este efecto directo sobre el tejido adiposo podría modificar la función de las células madre derivadas de adipocitos, haciéndolas más angiogénicas y adipogénicas⁷⁰. Esta evidencia sugiere que estos fármacos podrían contribuir a mejorar el perfil inflamatorio de pacientes con DM2, disminuyendo así el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

CONCLUSIÓN

La inflamación crónica subyace a la patogénesis de la DM2 y sus complicaciones. Numerosos estudios han demostrado que la modulación de la respuesta inflamatoria representa una estrategia prometedora para el tratamiento de esta enfermedad. Diferentes enfoques terapéuticos, que incluyen el bloqueo de citocinas proinflamatorias, la activación de vías antiinflamatorias y la modulación de la función de células inmunitarias, han mostrado resultados alentadores en modelos preclínicos y en ensayos clínicos. En particular, fármacos como los inhibidores de la IL-1 β , los agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa han demostrado efectos beneficiosos tanto en el control glucémico como en la reducción de la inflamación. Además, el desarrollo de nuevas terapias basadas en la modulación de la respuesta inmunitaria, como la terapia con células madre y la ingeniería de citocinas, ofrecen un horizonte prometedor para el tratamiento personalizado de la DM2. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes a la inflamación en la DM2 y para desarrollar terapias seguras y eficaces que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141-150. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
2. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020;16:442-449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
3. Wen L, Wu D, Tan X, Zhong M, Xing J, Li W, Li D, Cao F. The role of catechins in regulating diabetes: An update review. *Nutrients* 2022;14:4681. doi: 10.3390/nu14214681.
4. Das AK, Kalra S, Tiwaskar M, Bajaj S, Seshadri K, Chowdhury S, Sahay R, Indurkar S, Unnikrishnan AG, Phadke U, et al. Expert Group Consensus Opinion: Role

- of anti-inflammatory agents in the management of type-2 diabetes (T2D). *J Assoc Physicians India* 2019;67:65-74.
5. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:734-746 doi: 10.1038/s41577-019-0213-9.
 6. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
 7. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Netea MG, Tack CJ. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1269-1273. doi: 10.1111/dom.12357.
 8. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2013;39:524-531. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003.
 9. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, Miller JW, Scherer JC, De Gaetano A, Berg JK, Landschulz WH. Double-blind, randomized study evaluating the glycaemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2239-2246. doi: 10.2337/dc12-1835.
 10. Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol* 2019;41:413-425. doi: 10.1007/s00281-019-00743-6.
 11. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, Biondi-Zoccai GG, Van Tassel BW, Robati R, Roach LM, Arena RA, Roberts CS, Varma A, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial (VCU-ART) Pilot study). *Am J Cardiol* 2010;105:1371-1377. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.059.
 12. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Anti-Inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation* 2019;139:1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
 13. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2017;27:229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.
 14. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O, Hohnen-Behrens C, Watt MJ, James DE, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006;55:2688-2697. doi: 10.2337/db05-1404.
 15. Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, Prasad N, Mai Y. Sarilumab: Review of a Second IL-6 receptor antagonist indicated for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother.* 2018;52:780-791 doi: 10.1177/1060028018761599.
 16. Aggarwal A, Misra R. Methotrexate inhibits interleukin-6 production in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003;23:134-137. doi: 10.1007/s00296-002-0267-y.
 17. Bulnes JF, González L, Velásquez L, Orellana MP, Venturelli PM, Martínez G. Role of inflammation and evidence for the use of colchicine in patients with acute coronary syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1356023. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356023.
 18. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, John GS, González-Gay MA, Mandrup-Poulsen T, Fleischmann R. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2020;22:206. doi: 10.1186/s13075-020-02229-5.
 19. Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, Ross FA, Hawley SA, Hardie DG, Zierath JR, Chibalin AV. Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes* 2015;64:360-369. doi: 10.2337/db14-0508.
 20. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637.
 21. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
 22. Chu CC, Chen YC, Lin MH, Wu WT, Liu FC, Chen HC, Chou YC, Sun CA. Association between clinical use of colchicine and risk of type 2 diabetes mellitus among gouty patients: A nationwide cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3395. doi: 10.3390/ijerph19063395.
 23. Hwang DH, Kim JA, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol* 2016;785:24-35. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.024.
 24. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 2011;21:916-920. doi: 10.1684/ejd.2011.1548.
 25. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, de Vet RH, Sattar N, Dijkmans BA, Smulders YM, Nurmohamed MT. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:393-400. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003.
 26. De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, Del Torto M, Mohn A, Chiarelli F, Breda L. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:943-948. doi: 10.3899/jrheum.121281.
 27. Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J* 2017;38:3545-3548. doi: 10.1093/eurheartj/ehx723.

28. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, Celermajer DS, Patel S. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT coronary angiography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:305-316. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013.
29. Ariel D, Kim SH, Liu A, Abbasi F, Lamendola CA, Grove K, Tomasso V, Reaven GM. Salsalate-induced changes in lipid, lipoprotein, and apoprotein concentrations in overweight or obese, insulin-resistant, nondiabetic individuals. *J Clin Lipidol* 2015;9:658-663. doi: 10.1016/j.jacl.2015.06.009.
30. Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, Desai T, Goldfine HL, Fowler KM, Weber GM, Welty F, Clouse M, Shoelson SE, et al. Effect of targeting inflammation with salsalate: The TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol* 2016;1:413-423. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0605.
31. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasihi M, Shafiekhani S, Mohammadi K, Jamialahmadi T, Reiner Ž, et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm* 2022;2022:8732360. doi: 10.1155/2022/8732360.
32. Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e022348. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022348.
33. Ministrini S, Carbone F. PCSK9 and nflammation: Their role in autoimmune diseases, with a focus on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Curr Med Chem* 2022;29:970-979. doi: 10.2174/0929867328666210810150940.
34. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci* 2013;92:845-851. doi: 10.1016/j.lfs.2013.02.018.
35. Park JK, Balarbar N, Agarwala A. Bempedoic acid: A contemporary review of its pharmacology, efficacy, and safety profile, including recent data from the CLEAR outcomes clinical trial. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:969-978. doi: 10.1007/s11886-023-01911-9.
36. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G, Di Minno MND. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016262. doi: 10.1161/JAHA.119.016262.
37. Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai MS, Tripathi P, Abbas F, Reaven GM, Reaven PD, Snyder MP, et al. Statins are associated with increased insulin resistance and secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:2786-2797. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316159.
38. Goldman A, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Dankner R, Shouval R, Shechter M, Ben-Zvi I, Gerstein HC, Maor E. Hyperglycaemic disorders associated with PCSK9 inhibitors: a real-world, pharmacovigilance study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1334-1342. doi: 10.1093/eurjpc/zwab209
39. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2018;60:229-239. doi: 10.1007/s12020-018-1541-4.
40. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Hanselman JC, Ye Z, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:868-880. doi: 10.1111/dom.14645.
41. Hasan I, Rainsford KD, Ross JS. Salsalate: a pleotropic anti-inflammatory drug in the treatment of diabetes, obesity, and metabolic diseases. *Inflammopharmacology* 2023;31:2781-2797. doi: 10.1007/s10787-023-01242-9.
42. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Chen YD, Tipton L, Staten MA, Shoelson SE; Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes Study Team. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:1-12. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003.
43. Lou G, Chen J, Xia Y. Effects of low-dose aspirin in subjects with dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2016;15:106. doi: 10.1186/s12944-016-0274-8.
44. Nogueiras R, Sabio G. Brain JNK and metabolic disease. *Diabetologia* 2021;64:265-274. doi: 10.1007/s00125-020-05327-w.
45. Yilmaz E. Endoplasmic reticulum stress and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2024;1460:373-390. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_13.
46. Popmihajlov Z, Sutherland DJ, Horan GS, Ghosh A, Lynch DA, Noble PW, Richeldi L, Reiss TF, Greenberg S. CC-90001, a c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor, in patients with pulmonary fibrosis: design of a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001060. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001060.
47. Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F, Neff CP, Richter K, Azam T, Carta S, Tengesdal I, Nemkov T, D'Alessandro A, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E1530-E1539. doi: 10.1073/pnas.1716095115.
48. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res* 2021;128:951-968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
49. Michurina S, Stafeev I, Beloglazova I, Zubkova E, Mamontova E, Kopylov A, Shevchenko E, Menshikov M, Parfyonova Y. Regulation of glucose transport in adipocytes by interleukin-4. *J Interferon Cytokine Res* 2022;42:127-136. doi: 10.1089/jir.2021.0213.
50. Silva-Bermudez LS, Klüter H, Kzhyshkowska JG. Macrophages as a source and target of GDF-15. *Int J Mol Sci* 2024;25:7313. doi: 10.3390/ijms25137313.
51. Youngblood R, Flesher CG, Delproposto J, Baker NA, Neeley CK, Li F, Lumeng CN, Shea LD, O'Rourke RW. Regulation of adipose tissue inflammation and systemic

- metabolism in murine obesity by polymer implants loaded with lentiviral vectors encoding human interleukin-4. *Biotechnol Bioeng* 2020;117:3891-3901. doi: 10.1002/bit.27523.
52. Mountford S, Effenberger M, Noll-Puchta H, Griessmair L, Ringleb A, Haas S, Denk G, Reiter FP, Mayr D, Dinarello CA, et al. Modulation of liver inflammation and fibrosis by interleukin-37. *Front Immunol* 2021;12:603649. doi: 10.3389/fimmu.2021.603649.
 53. Ballak DB, Li S, Cavalli G, Stahl JL, Tengesdal IW, van Diepen JA, Klück V, Swartzwelter B, Azam T, Tack CJ, et al. Interleukin-37 treatment of mice with metabolic syndrome improves insulin sensitivity and reduces pro-inflammatory cytokine production in adipose tissue. *J Biol Chem* 2018;293:14224-14236. doi: 10.1074/jbc.RA118.003698.
 54. Li H, Wu G, Fang Q, Zhang M, Hui X, Sheng B, Wu L, Bao Y, Li P, Xu A, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. *Nat Commun* 2018;9:272. doi: 10.1038/s41467-017-02677-9.
 55. Guo W, Cao H, Shen Y, Li W, Wang W, Cheng L, Cai M, Xu F. Role of liver FGF21-KLB signaling in ketogenic diet-induced amelioration of hepatic steatosis. *Nutr Diabetes* 2024;14:18. doi: 10.1038/s41387-024-00277-3.
 56. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Wang X, Liang G, Li X, Jiang C, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, et al. FGF21 and DPP-4 inhibitor equally prevents cognitive decline in obese rats. *Biomed Pharmacother* 2018;97:1663-1672. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.021.
 57. Findeisen M, Allen TL, Henstridge DC, Kammoun H, Brandon AE, Baggio LL, Watt KI, Pal M, Cron L, Estevez E, et al. Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc. *Nature* 2019;574:63-68. doi: 10.1038/s41586-019-1601-9.
 58. Donath MY. Designer cytokine for the treatment of diabetes. *Nat Metab* 2019;1:933-934. doi: 10.1038/s42255-019-0130-z.
 59. Xiao X, Gaffar I, Guo P, Wiersch J, Fischbach S, Peirish L, Song Z, El-Gohary Y, Prasad K, Shiota C, et al. M2 macrophages promote beta-cell proliferation by up-regulation of SMAD7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E1211-E1220. doi: 10.1073/pnas.1321347111.
 60. Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring. *Front Immunol* 2021;11:623989. doi: 10.3389/fimmu.2020.623989.
 61. AlAsfoor S, Rohm TV, Bosch AJT, Dervos T, Calabrese D, Matter MS, Weber A, Cavelti-Weder C. Imatinib reduces non-alcoholic fatty liver disease in obese mice by targeting inflammatory and lipogenic pathways in macrophages and liver. *Sci Rep* 2018;8:15331. doi: 10.1038/s41598-018-32853-w.
 62. Zhao H, Shang Q, Pan Z, Bai Y, Li Z, Zhang H, Zhang Q, Guo C, Zhang L, Wang Q. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing m2 macrophages and being in white adipose tissue. *Diabetes* 2018;67:235-247. doi: 10.2337/db17-0356.
 63. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:14-26. doi: 10.1002/dmrr.790.
 64. Canet F, Iannantuoni F, Marañón AM, Díaz-Pozo P, López-Domènech S, Vezza T, Navarro B, Solá E, Falcón R, Bañuls C, et al. Does Empagliflozin modulate leukocyte-endothelium interactions, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1228. doi: 10.3390/antiox10081228.
 65. Mazurkiewicz M, Bodnar P, Blachut D, Chwalba T, Wagner W, Barczyk E, Romuk E, Jacheć W, Wojciechowska C. Adipokines and adipose tissue: The role and use of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with diabetes or heart failure. *Biomedicines* 2025;13(5):1098. doi: 10.3390/biomedicines13051098.
 66. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, Korbut AI, Merkulova TI, Kzhyshkowska J. Anti-inflammatory effects of SGLT2 inhibitors: Focus on macrophages. *Int J Mol Sci* 2025;26(4):1670. doi: 10.3390/ijms26041670.
 67. Zhang R, Xie Q, Lu X, Fan R, Tong N. Research advances in the anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2024;16(1):99. doi: 10.1186/s13098-024-01325-9.
 68. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, Nawaz FK, Tracey K, Yang H, LeRoith D, Brownstein MJ, Roth J. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol* 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209.
 69. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2024;15:20420188231222367. doi: 10.1177/20420188231222367.
 70. Agareva M, Michurina S, Tomilova A, Shestakova E, Voznesenskaya A, Sineokaya M, Zubkova E, Ratner E, Stafeev I, Parfyonova Y, et al. Incretin-based approaches for type 2 diabetes therapy: effects on circulating cytokines and adipocyte's secretome. *BMC Endocr Disord* 2025;25(1):182. doi: 10.1186/s12902-025-01999-w.
 71. Wei R, Ma S, Wang C, Ke J, Yang J, Li W, Liu Y, Hou W, Feng X, Wang G, Hong T. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310(11):E947-E957. doi: 10.1152/ajpendo.00400.2015.
 72. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism. *PLoS One* 2014;9(5):e97554. doi: 10.1371/journal.pone.0097554.

DIETA EN LA REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(1): 17-24.

RESUMEN

Los cambios en el estilo de vida, especialmente a través de la dieta, pueden revertir la diabetes mellitus tipo 2, que alguna vez se consideró una enfermedad crónica y progresiva. Varios estudios han demostrado que la pérdida de peso y una alimentación saludable son fundamentales para lograr la remisión. La remisión se define como la ausencia de la enfermedad durante al menos tres meses sin medicación y con valores de hemoglobina glucosilada por debajo del 6.5%. Los enfoques dietéticos incluyen las dietas cetogénica, vegetariana, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), mediterránea y paleolítica. Para todos estos enfoques, la calidad de los carbohidratos es crucial. Los granos enteros y la fibra son beneficiosos, mientras que los carbohidratos refinados aumentan el riesgo. Además, la pérdida de peso es esencial. Diferentes estudios muestran que una pérdida de peso significativa incrementa las posibilidades de remisión. Por lo tanto, la dieta se presenta como una herramienta poderosa para intentar alcanzar la remisión de la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de esta revisión fue establecer el papel de la dieta en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2; Dieta; Remisión; Enfoque dietético.

DIET IN THE REMISSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Lifestyle changes, particularly through diet, can reverse type 2 diabetes mellitus, once considered a chronic progressive disease. Several studies have shown that weight loss and healthy eating are essential for achieving remission. Remission is defined as the absence of the disease for at least three months without medication and with glycosylated hemoglobin values below 6.5%. Dietary approaches include ketogenic, vegetarian, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), Mediterranean, and paleolithic diets. For all these approaches, the quality of carbohydrates is crucial. Whole grains and fiber are beneficial, while refined carbohydrates increase the risk. Moreover, weight loss is essential. Different studies show that significant weight loss increases the chances of remission. Therefore, diet is a powerful tool to attempt to achieve remission of type 2 diabetes mellitus. The aim of this review was to establish the role of diet in the remission of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Diet; Remission; Dietary approach.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido considerada durante décadas una enfermedad

crónica y progresiva, asociada a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular¹. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la DM2 puede ser más manejable de lo que se pensaba.

Artículo recibido en: noviembre 2025. **Aceptado para publicación en:** febrero 2026.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. **Email:** sippenbauch@gmail.com. **ORCID:** 0000-0002-5433-7149.

Según la Asociación Internacional de Diabetes, la prevalencia global de la DM2 es alarmante, afectando a cientos de millones de personas en todo el mundo. A pesar de estos números, una proporción significativa de pacientes con DM2 permanece sin diagnosticar o sin un control adecuado de sus concentraciones de glucosa. Esta situación subraya la necesidad urgente de explorar nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo intervenciones nutricionales².

La posibilidad de revertir la DM2 ha generado un creciente interés en la comunidad médica. La hipótesis del "doble ciclo" propone que la DM2 surge de un círculo vicioso entre la acumulación de grasa en el hígado y la disfunción de las células productoras de insulina en el páncreas³. Al interrumpir este ciclo, principalmente a través de la pérdida de peso y la reducción de la grasa visceral, es posible restaurar la función de estas células y lograr la remisión de la enfermedad. Estudios han demostrado que la reducción de la grasa hepática y pancreática disminuye la resistencia a la insulina y mejora la capacidad del organismo para regular las concentraciones de glucosa⁴. Esta evidencia científica respalda la importancia de estrategias terapéuticas enfocadas en la modificación del estilo de vida, especialmente la dieta y el ejercicio, para alcanzar la remisión de la DM2⁵. La alimentación desempeña un papel fundamental en la gestión de la DM2, especialmente considerando que la obesidad es un factor de riesgo clave en más del 80% de los casos. A pesar de la creciente evidencia sobre el impacto de la alimentación en la DM2, aún persisten interrogantes sobre la composición óptima de macronutrientes⁶.

Numerosos estudios han examinado la relación entre los hábitos alimentarios, la calidad de la dieta y la incidencia o progresión de la DM2, destacando la importancia de una alimentación saludable en la prevención y manejo de esta enfermedad. La modificación del estilo de vida, incluyendo cambios en la dieta, ha demostrado ser eficaz para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de desarrollar DM2⁷. En este contexto, la investigación continúa explorando

diversos enfoques nutricionales con el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad. El objetivo de esta revisión fue establecer el papel de la dieta en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2.

REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La descripción inicial que describe diferentes tipos de remisión de la DM2 en el contexto de la cirugía bariátrica incluyen⁸:

- **Remisión parcial:** Se considera cuando la hemoglobina glicada (HbA1C) es inferior a 6,5% y la glucosa plasmática en ayunas se encuentra entre 110 y 125 mg/dL durante al menos un año después de la cirugía, sin necesidad de medicación antidiabética.
- **Remisión completa:** se establece cuando los valores de HbA1C son inferiores a 6% y la glucosa en ayunas es menor a 110 mg/dL durante un período igual o superior a un año, sin tratamiento farmacológico.
- **Remisión a largo plazo:** se define como el mantenimiento del control glucémico durante al menos cinco años consecutivos después de la cirugía.

Posteriormente, la Asociación Americana de Diabetes propuso unificar los criterios de remisión para evitar ambigüedades en decisiones relacionadas con seguros y diagnósticos. Según las recomendaciones en 2021, se considera que un individuo ha alcanzado la remisión de la DM2 si su HbA1C es inferior al 6,5% durante al menos 3 meses sin tratamiento farmacológico⁹.

Expertos en el campo sugieren que, para confirmar la remisión, es fundamental suspender completamente los medicamentos antidiabéticos durante un período suficiente para evaluar el nivel de HbA1C sin su influencia. Los algoritmos para la atención médica especializada de pacientes con diabetes mellitus corroboran esta postura, estableciendo que, para diagnosticar la remisión de la DM2, además de un HbA1C inferior a 6,5% durante al menos 3 meses tras la

interrupción del tratamiento, las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas deben ser inferiores a 120 mg/dL, especialmente en presencia de factores que puedan alterar los resultados de la HbA1C¹⁰.

Desde una perspectiva teórica, la remisión de la DM2 es un objetivo alcanzable, dado que el 80% de los factores de riesgo asociados a esta enfermedad son modificables. Entre estos factores, destacan el sobrepeso u obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial y una alimentación inadecuada.

Estudios clínicos han demostrado que una dieta baja en frutas y verduras, y alta en alimentos ultra procesados (como comidas preparadas, alimentos con alto contenido de azúcar añadido, sal y carnes procesadas) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM2 en adultos¹¹. Por lo tanto, una alimentación saludable, rica en frutas y verduras y baja en alimentos ultraprocesados, es fundamental para contribuir a la remisión de la DM2.

Diversos estudios han demostrado que la remisión de la DM2 puede lograrse mediante cambios en el estilo de vida, especialmente a través de la pérdida de peso y una alimentación adecuada. El estudio Look AHEAD fue uno de los primeros grandes ensayos clínicos en explorar este tema¹². Su objetivo principal era evaluar el impacto de una intervención intensiva en el estilo de vida, centrada en la pérdida de peso, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas con DM2 y sobrepeso / obesidad. El estudio incluyó a hombres y mujeres de 45 a 74 años con un índice de masa corporal (IMC) elevado y valores de HbA1C elevados. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de intervención intensiva en el estilo de vida o a un grupo de control. La intervención incluyó un plan nutricional personalizado con un déficit calórico moderado, orientado a reducir la ingesta de grasas saturadas y aumentar el consumo de proteínas. A lo largo del estudio, se monitoreó de cerca el peso, la composición corporal y los marcadores metabólicos de los

participantes¹². Los resultados del estudio mostraron que, durante el primer año, los cambios en el estilo de vida en pacientes con DM2 y obesidad (IMC > 30 kg/m²) se asociaron con una tasa de remisión del 11,5%, gracias a una pérdida de peso promedio del 8,6%. Sin embargo, el aumento gradual de peso durante los siguientes tres años condujo a una disminución en la tasa de remisión hasta el 7,3%. Estos hallazgos indican que, si bien la pérdida de peso significativa puede inducir la remisión de la DM2 en individuos con sobrepeso u obesidad, el mantenimiento a largo plazo de esta remisión requiere la preservación de los logros iniciales en cuanto a pérdida de peso¹².

Posteriormente, el mismo equipo de investigación, basándose en los resultados obtenidos en estudios previos, inició el ensayo clínico DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial). Este estudio, aleatorizado y abierto, se llevó a cabo en 49 centros de atención primaria en el Reino Unido y tuvo como objetivo evaluar la posibilidad de lograr una remisión completa y sostenida de la DM2 en pacientes con sobrepeso u obesidad a través de una intervención intensiva en el estilo de vida, centrada en la pérdida de peso¹³. Se incluyeron pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, un IMC entre 27 y 45 kg/m² y valores de HbA1C elevados. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de intervención intensiva en el estilo de vida o a un grupo de control. La intervención consistió en una reducción significativa de la ingesta calórica diaria, principalmente a través de sustitutos de comidas como batidos y sopas, combinada con un programa de educación nutricional y apoyo psicológico¹³.

Los resultados del estudio mostraron que, al año de seguimiento, un 46% de los participantes en el grupo de intervención lograron la remisión de la DM2. Sin embargo, esta tasa disminuyó al 36% al segundo año. A pesar de esta disminución, el 11% de los participantes logró una pérdida de peso superior a 15 kg durante los dos primeros años del estudio. Se demostró que la pérdida de peso significativa es un factor determinante en

la consecución de la remisión de la DM2. De hecho, una reducción de peso igual o superior a 10 kg se asoció con la remisión de la DM2 en el 64% de los casos. Sin embargo, se observó que la presencia de trastornos de ansiedad y depresión disminuía la probabilidad de lograr la remisión, principalmente debido a una menor pérdida de peso. Otros factores como el IMC inicial, las concentraciones de insulina y péptido C en ayunas, y la duración de la enfermedad no se estimaron como predictores independientes de la remisión. Estos hallazgos sugieren que la pérdida de peso de al menos 10 kg debe establecerse como un objetivo terapéutico prioritario en pacientes recién diagnosticados con DM2, antes de considerar la intensificación del tratamiento farmacológico¹³.

ENFOQUES DIETÉTICOS PARA LA REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Diversas investigaciones han explorado diferentes enfoques nutricionales para promover la pérdida de peso, mejorar el control glucémico y, en última instancia, inducir la remisión de la DM2. Actualmente, existen evidencias sólidas que respaldan la eficacia de tres modelos dietéticos en particular: la dieta cetogénica, la dieta vegetariana, el enfoque dietético DASH y la dieta mediterránea. A continuación, se analizan cada uno de ellos en detalle.

La dieta cetogénica, caracterizada por una ingesta muy baja en carbohidratos y un alto contenido en grasas, se ha popularizado como una opción terapéutica para la DM2. Este enfoque dietético busca inducir un estado metabólico conocido como cetosis, en el cual el organismo utiliza las grasas como principal fuente de energía. Aunque los estudios sobre los efectos de la dieta cetogénica en la DM2 han generado gran interés, los resultados de las revisiones sistemáticas y metanálisis son aún contradictorios¹⁴⁻¹⁶. Si bien algunos estudios sugieren beneficios en términos de pérdida de peso y control glucémico, se necesitan más investigaciones para establecer de manera concluyente la eficacia y seguridad a

largo plazo de este tipo de dieta en pacientes con DM2.

Una revisión de ensayos clínicos aleatorizados evaluó la eficacia y seguridad de dietas bajas en carbohidratos en pacientes con DM2, que incluyó estudios en los que participaron tanto pacientes con antecedentes cardiovasculares como aquellos sin esta condición, y que empleaban diversas estrategias farmacológicas para el control glucémico; los estudios seleccionados limitaron la ingesta de carbohidratos a un máximo del 26% de las calorías diarias o a menos de 130 gramos por día, con una duración mínima de seguimiento de 12 semanas. Los principales criterios de valoración fueron la remisión de la DM2 (definida por valores de HbA1C < 6,5% y glucosa en ayunas < 120 mg/dL), pérdida de peso, mejora en la calidad de vida y reducción en el uso de medicamentos antidiabéticos¹⁷.

Al analizar 23 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, el metaanálisis mostró una tendencia hacia una mayor tasa de remisión de la DM2 en los grupos que siguieron dietas bajas en carbohidratos, con una reducción en el uso de medicamentos antidiabéticos. Sin embargo, el nivel de significancia estadística fue bajo. Además, no se observaron efectos adversos clínicamente relevantes, como un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, asociados con estas dietas¹⁷.

El régimen dietético vegetariano, basado en el consumo de alimentos de origen vegetal y la exclusión de productos animales, ha sido objeto de creciente interés en el contexto de la remisión de la DM2. Un estudio realizado en la India evaluó los efectos de una intervención integral que incluyó una dieta vegetariana, actividad física regular y manejo del estrés en pacientes con DM2. Los resultados mostraron una disminución significativa en el peso corporal y en los valores de HbA1C después de 3 meses de intervención. Además, un porcentaje considerable de los participantes logró la remisión de la DM2, definida como la interrupción de los medicamentos antidiabéticos y el mantenimiento

de concentraciones de glucosa en sangre dentro del rango normal¹⁸. Estos hallazgos sugieren que una dieta vegetariana combinada con un estilo de vida saludable puede ser una estrategia eficaz para lograr la remisión de la DM2. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo para confirmar estos resultados y evaluar la sostenibilidad de este enfoque a largo plazo.

En los últimos años, el enfoque dietético DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ha ganado gran popularidad como una estrategia eficaz para controlar la presión arterial y prevenir la hipertensión. Desarrollado por cardiólogos, este patrón alimentario se basa en el consumo abundante de frutas, verduras, granos integrales, productos lácteos bajos en grasa, pescado, aves, legumbres y frutos secos. Al mismo tiempo, limita el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas, como carnes grasas y productos lácteos enteros, y reduce significativamente la ingesta de sodio, limitándola a 1,8-2,3 gramos por día¹⁹.

La eficacia de la dieta DASH también ha sido explorada en pacientes con DM2. Sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan este patrón dietético como estrategia para lograr la remisión de la DM2 presentan limitaciones metodológicas, como la falta de aleatorización y la continuación del tratamiento farmacológico, lo que dificulta la interpretación de los resultados¹⁹. Un ensayo clínico aleatorizado reciente demostró que la dieta DASH puede reducir el riesgo de desarrollar DM2 y mejorar los marcadores glucémicos, pero no logró demostrar la remisión de la enfermedad en los pacientes ya diagnosticados con DM2²⁰. Por otra parte, existen estudios que muestran mejoras en los indicadores metabólicos sin lograr la remisión de la DM2.

La dieta DASH podría contribuir a la remisión no solo por su composición nutricional, sino porque es un patrón alimentario relativamente “sostenible” en el tiempo, lo que favorece la adherencia y, con ello, el mantenimiento de un peso saludable. Al basarse en alimentos habituales (frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, lácteos bajos en grasa y fuentes magras de proteína)

y no en restricciones extremas, puede resultar más fácil de integrar en la vida diaria y mantener tras una fase inicial de pérdida de peso. Esta continuidad es relevante porque, en la práctica clínica, una parte importante de las recaídas metabólicas ocurre cuando se recupera el peso perdido; por tanto, un patrón como DASH, asociado a mayor saciedad (por su aporte de fibra y volumen), mejor control de la ingesta energética y una calidad global de dieta más alta podría ayudar a sostener el déficit calórico o el equilibrio energético a largo plazo. En ese sentido, al facilitar el mantenimiento ponderal y mejorar marcadores cardiometabólicos (como presión arterial y perfil lipídico)²¹, la dieta DASH podría actuar como un soporte conductual y nutricional que incrementa la probabilidad de mantener un control glucémico suficiente como para alcanzar o conservar la remisión en personas con DM2, especialmente cuando se combina con actividad física y seguimiento profesional^{21,22}.

Se ha investigado ampliamente el impacto del patrón dietético mediterráneo en el control glucémico de pacientes con DM2. Esta dieta, rica en frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales integrales y aceite de oliva virgen extra, además de incluir moderadas cantidades de lácteos, pescado y mariscos, y limitar el consumo de carnes rojas, grasas animales y alimentos procesados, ha demostrado ser beneficiosa para la salud en diversos estudios²³. De hecho, los resultados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados sugieren que los beneficios del patrón dietético mediterráneo trascienden las regiones mediterráneas, extendiéndose a poblaciones de Australia y Estados Unidos^{24,25}. Estos hallazgos respaldan la aplicabilidad de este patrón dietético y su potencial para mejorar la salud en diversas poblaciones.

Otro estudio, con una muestra de 88 pacientes con DM2, demostró una reducción estadísticamente significativa en los valores de HbA1C, de 7,1% a 6,8% tras 12 meses de adherencia a una dieta mediterránea sin restricciones calóricas, en comparación con las recomendaciones dietéticas convencionales²⁶. La evidencia científica acumu-

lada sugiere que la dieta mediterránea no solo mejora el control glucémico en pacientes con DM2, sino que también reduce la presión arterial, el IMC y los lípidos plasmáticos. Además, reduce en un 30% el riesgo de desarrollar DM2 y aumenta la probabilidad de lograr la remisión del síndrome metabólico en pacientes con esta condición²⁷⁻³¹. Estos beneficios se atribuyen a la variada composición de la dieta mediterránea, rica en frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales integrales y aceite de oliva virgen extra.

Se han publicado datos prometedores sobre los efectos de la dieta paleolítica en el control glucémico de pacientes con DM2. Esta dieta, basada en alimentos que nuestros antepasados cazadores-recolectores consumían, como carnes magras, pescado, huevos, frutas, verduras, nueces y semillas, y que excluye granos, legumbres y productos lácteos, ha demostrado beneficios en algunos estudios. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado mostró una disminución significativa en los valores de HbA1C (-0,4%) en pacientes que siguieron una dieta paleolítica, además de reducciones en el colesterol total y lipoproteínas de baja densidad comparado con las recomendaciones dietéticas estándar³². Aunque estos resultados son alentadores, aún se necesitan más investigaciones a gran escala para confirmar los beneficios a largo plazo de la dieta paleolítica y evaluar su capacidad para inducir la remisión de la DM2.

La controversia en torno a las recomendaciones nutricionales más adecuadas para pacientes con DM2 persiste. Si bien existe la creencia generalizada de que los diabéticos deben restringir los carbohidratos, es fundamental considerar la calidad de estos. Al igual que con las proteínas y las grasas, no todos los carbohidratos son iguales. Resultados de metaanálisis de estudios de cohortes han demostrado que el consumo de carbohidratos provenientes de granos integrales y fibras de cereales se asocia con un menor riesgo de desarrollar DM2, mientras que los carbohidratos refinados y bajos en fibra pueden aumentar este riesgo^{33,34}. Estos hallazgos subrayan la importancia de priorizar alimentos ricos en

fibra y minimizar el consumo de productos procesados y refinados en la dieta de personas con DM2.

CONCLUSIÓN

La dieta constituye un pilar fundamental en el manejo de la DM2. Dado que la obesidad es un factor de riesgo clave para esta enfermedad, la intervención nutricional orientada a la pérdida de peso puede promover la remisión de la DM2. Ante la diversidad de opciones dietéticas disponibles, es crucial que los profesionales de la salud cuenten con los conocimientos necesarios para brindar una asesoría personalizada basada en la evidencia científica.

Es necesario considerar que la educación de los pacientes sobre los principios de alimentación saludable, rica en cereales integrales, frutas y verduras, y restringida en carbohidratos refinados y alimentos ultra procesados, es esencial para lograr un control glucémico óptimo y aumentar las posibilidades de remisión de la DM2. Al adaptar las recomendaciones dietéticas a las necesidades y preferencias individuales de cada paciente, se facilita la adherencia al tratamiento y se mejora la calidad de vida.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothberg A, Lean M, Laferrère B. Remission of type 2 diabetes: always more questions, but enough answers for action. *Diabetologia* 2024;67:602-610. doi: 10.1007/s00125-023-06069-1.
2. Oliver N, Holt RIG. The James Lind Alliance Research Priorities for Diabetes revisited. *Diabet Med* 2020;37:511-512. doi: 10.1111/dme.14282.
3. Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, Barnes AC, Melhem S, Jesuthasan A, Aribisala B, Hollingsworth KG, Lietz G, Mathers JC, et al. Hepatic lipoprotein export and remission of human type 2 diabetes after weight loss. *Cell Metab* 2020;4;31:233-249.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.018.
4. Janssen JAMJL. Overnutrition, Hyperinsulinemia and ectopic fat: It is time for a paradigm shift in the management

- of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2024;25:5488. doi: 10.3390/ijms25105488.
5. Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, Barnes AC, Melhem S, Jesuthasan A, Aribisala B, Hollingsworth KG, Lietz G, Mathers JC, Sattar N, Lean MEJ, Taylor R. Hepatic lipoprotein export and remission of human type 2 diabetes after weight loss. *Cell Metab* 2020;31:233-249.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.018.
 6. Jesuthasan A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Hollingsworth KG, Sattar N, Lean MEJ, Taylor R, Al-Mrabeh AH. Sex differences in intraorgan fat levels and hepatic lipid metabolism: implications for cardiovascular health and remission of type 2 diabetes after dietary weight loss. *Diabetologia* 2022;65:226-233. doi: 10.1007/s00125-021-05583-4.
 7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-493. doi: 10.2337/dci19-0066.
 8. Ghio B, Jiménez A, Corcelles R, Flores L, Lacy A, Vidal J. Midterm effects of bariatric surgery in patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:2004-2009. doi: 10.1016/j.soard.2016.12.030.
 9. Sheils NE, Jarvis MS, Bangerter LR, Asch DA, Clark CN. Real-world prevalence of type 2 diabetes remission in a U.S. insured population using a large administrative claims database. *Diabetes Spectr* 2023;36:211-218. doi: 10.2337/ds22-0042.
 10. Dasgupta K, Boulé N, Henson J, Chevalier S, Redman E, Chan D, McCarthy M, Champagne J, Arsenyadis F, Rees J, et al. Remission of type 2 diabetes and improved diastolic function by combining structured exercise with meal replacement and food reintroduction among young adults: the RESET for REMISSION randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2022;12:e063888. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063888.
 11. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, Chazelas E, Deschasaux M, Herberg S, Galan P, et al. Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med* 2020;180:283-291. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5942.
 12. Pi-Sunyer X. The Look AHEAD Trial: A review and discussion of its outcomes. *Curr Nutr Rep* 2014;3:387-391. doi: 10.1007/s13668-014-0099-x.
 13. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:344-355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
 14. Choi JH, Kang JH, Chon S. Comprehensive understanding for application in Korean patients with type 2 diabetes mellitus of the consensus statement on carbohydrate-restricted diets by Korean Diabetes Association, Korean Society for the Study of Obesity, and Korean Society of Hypertension. *Diabetes Metab J* 2022;46:377-390. doi: 10.4093/dmj.2022.0051.
 15. Surugiu R, Iancu MA, Vintilescu ŞB, Stepan MD, Burdusel D, Genunche-Dumitrescu AV, Dogaru CA, Dumitra GG. Molecular mechanisms of healthy aging: The role of caloric restriction, intermittent fasting, mediterranean diet, and ketogenic diet-a scoping review. *Nutrients* 2024;16:2878. doi: 10.3390/nu16172878.
 16. Alkhunein S, Alawad R, Alhumaidan O, Fatani B, Alolayan A, Alfelyeh T, Alakeel S, Almuhtadi Y. Impact of low-carbohydrate diet on health status: an umbrella review. *Front Nutr* 2024;11:1321198. doi: 10.3389/fnut.2024.1321198.
 17. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, Beardsley J, Johnson JA, Thabane L, Johnston BC. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743.
 18. Guest NS, Raj S, Landry MJ, Mangels AR, Pawlak R, Senkus KE, Handu D, Rozga M. Vegetarian and vegan dietary patterns to treat adult type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2024;15:100294. doi: 10.1016/j.advnut.2024.100294.
 19. Ramesh G, Wood AC, Allison MA, Rich SS, Jensen ET, Chen YI, Rotter JI, Bertoni AG, Goodarzi MO. Associations between adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and six glucose homeostasis traits in the Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:1418-1426. doi: 10.1016/j.numecd.2022.03.014.
 20. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS Jr, Frouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* 2021;374:n1449. doi: 10.1136/bmj.n1449.
 21. Liu K, Liu S, Wang D, Qiao H. The DASH diet in diabetes related complications or comorbidities: an unexpected friend. *Front Nutr* 2025;12:1689467. doi: 10.3389/fnut.2025.1689467.
 22. Swami S, Ghotekar LH, Prakash A, Aggarwal R, Margekar S, Gogoi P, Ojha A. Effect of the modified dietary approach to Stop Hypertension (DASH) Diet on glycemic control and insulin resistance in patients with diabetes. *Cureus* 2025;17:e88698. doi: 10.7759/cureus.88698.
 23. Murphy KJ, Parletta N. Implementing a Mediterranean-style diet outside the Mediterranean region. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:28. doi: 10.1007/s11883-018-0732-z.
 24. Mayr HL, Tierney AC, Kucianski T, Thomas CJ, Itsiopoulos C. Australian patients with coronary heart disease achieve high adherence to 6-month Mediterranean diet intervention: preliminary results of the AUSMED Heart Trial. *Nutrition* 2019;61:21-31. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.027.
 25. Murphy KJ, Dyer KA, Hyde B, Davis CR, Bracci EL, Woodman RJ, Hodgson JM. Long-term adherence to a mediterranean diet 1-year after completion of the MedLey Study. *Nutrients*. 2022;14:3098. doi: 10.3390/nu14153098.
 26. Minari TP, Manzano CF, Tácioto LHB, Yugar LBT, Sedenho-Prado LG, Rubio TA, Pires AC, Vilela-Martin JF, Cosenso-Martin LN, Moreno H, et al. The impact of a nutritional intervention on glycemic control and cardiovascular risk markers in type 2 diabetes. *Nutrients* 2024;16:1378. doi: 10.3390/nu16091378.

27. Zheng X, Zhang W, Wan X, Lv X, Lin P, Si S, Xue F, Wang A, Cao Y. The effects of Mediterranean diet on cardiovascular risk factors, glycemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMC Nutr* 2024;10:59. doi: 10.1186/s40795-024-00836-y.
28. Ahmad S, Moorthy MV, Lee IM, Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Demler OV, Mora S. Mediterranean Diet Adherence and Risk of All-Cause Mortality in Women. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2414322. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14322.
29. Pant A, Chew DP, Mamas MA, Zaman S. Cardiovascular disease and the mediterranean diet: Insights into sex-specific responses. *Nutrients* 2024;16:570. doi: 10.3390/nu16040570.
30. Almutairi M, Almutairi AA, Alodhialah AM. The influence of lifestyle modifications on cardiovascular outcomes in older adults: Findings from a cross-sectional study. *Life (Basel)* 2025;15:87. doi: 10.3390/life15010087.
31. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5:e008222. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008222.
32. Jönsson T, Granfeldt Y, Åhrén B, Branell UC, Pålsson G, Hansson A, Söderström M, Lindeberg S. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:35. doi: 10.1186/1475-2840-8-35.
33. Hu Y, Ding M, Sampson L, Willett WC, Manson JE, Wang M, Rosner B, Hu FB, Sun Q. Intake of whole grain foods and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *BMJ* 2020;370:m2206. doi: 10.1136/bmj.m2206.
34. Campos V, Tappy L, Bally L, Sievenpiper JL, Lê KA. Importance of carbohydrate quality: What does it mean and how to measure it? *J Nutr* 2022;152:1200-1206. doi: 10.1093/jn/nxac039.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE NÓDULOS TIROIDEOS BENIGNOS: EXPERIENCIA INICIAL EN VENEZUELA.

María Agostini, Luis Ayala, Javier Rosendo.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(1): 25-34.

RESUMEN

Objetivo: 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. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la ARF en nódulos tiroideos benignos en pacientes de la consulta del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT).

Métodos: Estudio tipo ensayo clínico; 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.

Resultados: La edad media fue de $44,4 \pm 17,2$ 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, respectivamente. 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: En esta muestra de pacientes se demostró que la ablación por radiofrecuencia es un método eficaz y seguro para reducir el volumen de nódulos tiroideos benignos tras una sola sesión.

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

EFFICACY AND SAFETY OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF BENIGN THYROID NODULES: INITIAL EXPERIENCE IN VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: Radiofrequency ablation (RFA) of thyroid nodules is a minimally invasive procedure that has been widely used to induce volume reduction in symptomatic benign solid TNs. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of RFA in benign thyroid nodules in patients at the Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT).

Methods: This was a clinical trial; the sample was non-probabilistic and purposive, consisting of 30 patients who met the inclusion criteria. Volume reduction rates, technique efficacy, and complications were evaluated in patients treated with RFA, and they were followed up at 1, 6, and 12 months.

Results: The mean age was 44.4 ± 17.2 years, with a higher prevalence in females (93.33%). The nodule volume reduction ratio (VRR) was 26.51%, 57.8%, and 69.77% at 1, 6, and 12 months of follow-up, respectively. Efficacy

Artículo recibido en: octubre 2025. Aceptado para publicación en: enero 2026.

Dirigir correspondencia a: María Agostini. Email: dramariaisabelagostini@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6986-8092.

rates were 15.62%, 59.25%, and 80.95% at each time point, and the complication rate was 0%. Larger nodules were associated with a worse VRR, while smaller, predominantly solid nodules were associated with a better VRR and efficacy rate.

Conclusion: In this patient sample, radiofrequency ablation was shown to be an effective and safe method for reducing the volume of benign thyroid nodules after a single session.

Keywords: Radiofrequency ablation; Thyroid nodules; Volume reduction ratio.

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son extremadamente comunes, la prevalencia varía entre el 13 y el 66%, dependiendo de las tasas de detección por clínica, ecografía o los hallazgos en autopsias, y es conocido que el sexo femenino, un índice de masa corporal más alto y una edad avanzada se asocian con una mayor prevalencia¹. La evaluación de los nódulos tiroideos comprende la identificación de factores de riesgo de malignidad, el examen clínico, la evaluación de la función tiroidea y el estudio ecográfico; no obstante, a pesar de su elevada frecuencia en la práctica clínica, la mayoría de los casos no requiere tratamiento, sino seguimiento a lo largo del tiempo².

Clásicamente la cirugía ha sido considerada como el estándar de oro para el tratamiento de los nódulos benignos de gran tamaño y aquellos con funcionalidad autónoma, bien sea mediante lobectomía o tiroidectomía total³. Aunque se trata de un procedimiento con un perfil de seguridad aceptable y una baja tasa de complicaciones (2–5%), algunos pacientes la retrasan o evitan por los riesgos asociados al procedimiento, la presencia de cicatriz cervical o la posible necesidad de suplementación hormonal de por vida⁴. En este contexto, las técnicas de ablación química y térmica han adquirido un rol creciente en los últimos años como alternativas terapéuticas mínimamente invasivas para el manejo de los nódulos tiroideos benignos⁵.

Las técnicas de ablación química han sido utilizadas durante varias décadas, principalmente para el tratamiento de nódulos quísticos⁶. Recientemente se han introducido las técnicas de

ablación térmica, que se caracterizan por ser menos invasivas que la cirugía convencional. A pesar de ello, no están exentas de complicaciones, especialmente cuando los procedimientos son realizados de manera incorrecta o por operadores con escasa experiencia⁷. La ablación térmica induce apoptosis celular focal y, posteriormente, necrosis coagulativa tisular mediante la aplicación de altas temperaturas, generalmente mayores a 50-60°C, mostrando hasta la fecha una importante reducción del volumen nodular durante el primer año posterior al tratamiento, con tasas que oscilan entre 54% y 76%, asociadas a una baja incidencia de complicaciones⁸.

Estas técnicas permiten tratar de forma segura los nódulos tiroideos sin necesidad de extirpar la glándula. Entre las modalidades disponibles, la ablación laser y la ablación por radiofrecuencia (ARF) se han consolidado como las opciones más empleadas para el tratamiento de nódulos sólidos, mientras que el ultrasonido focalizado de alta intensidad y la ablación por microondas constituyen alternativas menos frecuentes, aunque con un uso progresivamente creciente en los últimos años⁹.

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es un procedimiento ablativo térmico ambulatorio guiado por imágenes, que elimina la necesidad de anestesia general, incisión quirúrgica o extirpación de la glándula tiroidea, lo que lo convierte en una opción no quirúrgica atractiva¹⁰; esta técnica se emplea en determinados centros desde el año 2000 para el tratamiento de tumores primarios y metastásicos de hígado, pulmón, hueso y riñón, así como para la ablación de vías de conducción aberrantes en el corazón¹¹. Los pioneros en la aplicación de ARF para nódulos

tiroideos benignos fueron los grupos surcoreanos, quienes reportaron la primera serie de casos en el 2006¹². Desde entonces múltiples grupos de trabajo han mostrado su eficacia y seguridad, lo que ha conducido al desarrollo de recomendaciones y consensos por parte de diversas sociedades científicas, entre ellas destacan las guías de la Sociedad Coreana de Radiología en 2009 y actualizada en 2017¹³, el Colegio Americano de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en 2016¹⁴ y más recientemente el Consenso Multidisciplinario Internacional, que incluye a sociedades como la Asociación Americana de Cabeza y Cuello, la Asociación Europea de Tiroides y la Sociedad Latinoamericana de Tiroides¹⁵.

Muchos estudios han demostrado la eficacia a corto y largo plazo (50-85%) y la seguridad de la ARF para reducir el volumen de nódulos benignos no funcionales¹⁶⁻¹⁸, se ha observado que la ARF alcanza mejores tasas de reducción en nódulos de menor tamaño (volumen <10 mL), con resultados sostenidos hasta por 2 años; no obstante, la magnitud de dicha respuesta puede verse influenciada por factores relacionados tanto con el operador como con las características propias del nódulo. Kandil y col¹⁹, en 2022 reportaron una tasa de reducción del volumen de nódulo (TRV) de 76% a los 12 meses del procedimiento con la aparición de disfonía en únicamente dos pacientes (0,85%). Por su parte, Park y col²⁰ en 2024, demostraron en un seguimiento a largo plazo una TRV promedio del 81% a los 2 años, del 90% a los 5 años y del 94% a los ≥ 10 años, describieron una tasa de recrecimiento general del 12%, siendo los nódulos con volumen inicial mayor a 20 mL los que presentaron mayor riesgo, y una tasa de complicaciones de 2,4%. De manera similar, Russell y col²¹, publicaron en 2024 su experiencia multicéntrica en los Estados Unidos de América, encontrando una TRV media del 70,9% a los 12 meses y del 78,4% a los 24 meses de seguimiento, con resultados menos favorables en los nódulos de gran tamaño (volumen mayor a 20 mL); la tasa de complicaciones fue de 3,2%. En conjunto, estos hallazgos respaldan a la ARF como una opción terapéutica eficaz, con

un bajo riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento.

A la luz de los resultados obtenidos en estudios previos, la ARF representa una opción terapéutica altamente eficaz y segura para el tratamiento de nódulos tiroideos benignos, al permitir evitar posibles complicaciones quirúrgicas, preservar la función tiroidea óptima sin necesidad de suplementación hormonal a largo plazo y disminución de los costos asociados al tratamiento, con un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, se desarrolló este trabajo con el objetivo de describir la primera experiencia en un centro de salud de Venezuela y evaluar la eficacia de la ARF en el tratamiento de nódulos tiroideos benignos en pacientes atendidos en la consulta de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT). Asimismo, describir las características clínicas y ecográficas de los nódulos tiroideos tratados, los aspectos técnicos del procedimiento de ARF, la tasa de reducción del volumen nodular y la tasa de recrecimiento durante el seguimiento a lo largo del primer año posterior a la intervención.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos:

Se realizó un estudio tipo ensayo clínico, en el cual cada paciente actuó como su propio control. La población estuvo conformada por 149 pacientes con diagnóstico de enfermedad nodular tiroidea que acudieron a la consulta de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad entre enero de 2022 y diciembre de 2024; la muestra fue no probabilística, intencional, conformada por 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del CMDLT y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 años, nódulos tiroideos benignos confirmados mediante citología (categoría diagnóstica Bethesda II) o pruebas genéticas negativas para carcinoma de tiroides, ausencia

de tratamiento tiroideo previo (yodo radiactivo o inyección de etanol), presencia de síntomas compresivos o cosméticos y disponibilidad de seguimiento mínimo de 1 año tras la primera sesión de ablación. Los criterios de exclusión incluyeron: citología maligna (categoría diagnóstica Bethesda V y VI o pruebas genéticas positivas para carcinoma de tiroides) y haber recibido otros tratamientos tiroideos dentro del año previo al tratamiento con ARF.

Procedimiento:

En primer lugar, se aplicó un instrumento de recolección de datos que incluyó: datos de identificación (código de ubicación, edad y sexo), datos clínicos (estado de la función tiroidea y sintomatología), características del nódulo tiroideo (localización, tamaño, composición, volumen (ml), clasificación ACR-TIRADS y categoría diagnóstica de Bethesda), variables relacionadas con la técnica de ablación (tipo de procedimiento, técnica empleada, energía suministrada (J), tiempo efectivo de ablación y complicaciones), así como datos del seguimiento (tasa de reducción del volumen del nódulo y porcentaje de eficacia del procedimiento).

El estado de la función tiroidea se evaluó mediante exámenes de laboratorio que incluyeron la determinación de la hormona estimuladora de tiroides (TSH) y T4 libre. Las exploraciones ecográficas fueron realizadas por un mismo operador, utilizando un equipo de ultrasonido General Electric Venue Fit, con sonda multifrecuencial de 10 MHz. La composición del nódulo se clasificó como sólida cuando el componente líquido era inferior al 10%, predominantemente sólida cuando el componente líquido osciló entre 11% y 50%, predominantemente quística cuando estuvo entre 51% y 90%, y quística si el componente líquido superó el 90%. Para la determinación del volumen (V) del nódulo tiroideo, se utilizó la siguiente fórmula: $V = a \times b \times c \times 0,523$ (donde *a* corresponde al diámetro anteroposterior, *b* al diámetro transversal y *c* al diámetro longitudinal), de acuerdo con el volumen, se clasificaron como nódulos pequeños aquellos con volumen menor

de 10 ml, medios aquellos entre 10 y 20 ml y grandes los mayores de 20 ml.

La ablación fue realizada por un único especialista, utilizando un generador de radiofrecuencia STARmed modelo VIVA. El procedimiento se llevó a cabo bajo sedación consciente intravenosa administrada por el servicio de anestesiología, con el objetivo de mantener al paciente en un estado de relajación profunda y analgesia, preservando la capacidad de respuesta verbal para la monitorización continua de la integridad del nervio laríngeo recurrente. Los pacientes fueron colocados en posición decúbito supino con el cuello extendido, se administró anestesia local en la piel y alrededor de la cápsula tiroidea. Posteriormente, se realizó una ecografía cervical para localizar el nódulo y las estructuras vasculares adyacentes y se administró solución salina en el espacio peritiroideo con el fin de crear una barrera líquida de seguridad mediante la técnica de hidrodisección, lo que permitió separar el nódulo de las estructuras sensibles y reducir el riesgo de lesiones térmicas⁹.

Bajo visión ecográfica en tiempo real y mediante abordaje transistmico, se introdujo un electrodo de radiofrecuencia calibre 18 G, con punta activa corta de 5 mm. La energía se aplicó siguiendo la técnica de disparo en movimiento, con una potencia de 20 a 40 W, tratando el nódulo por múltiples unidades de ablación desde la zona posterior hacia la anterior, hasta evidenciar la aparición de ecos hiperecogénicos indicativos de necrosis coagulativa¹⁰. En los casos de nódulos con componente quístico, se realizó una aspiración previa para la evacuación del contenido líquido.

El seguimiento se realizó al primer mes, a los 6 y 12 meses después del tratamiento; en cada evaluación se efectuó una ecografía control para determinar la tasa de reducción de volumen nodular, definida como la reducción porcentual del volumen, y calculada mediante la siguiente fórmula: $TRV = [(volumen\ inicial - volumen\ final) / volumen\ inicial] \times 100$. La técnica se consideró eficaz cuando se obtuvo una reducción

de volumen igual o superior al 50% al año del tratamiento. El recrecimiento se definió como un incremento del volumen mayor al 50% en comparación con el volumen más bajo registrado durante el seguimiento ecográfico.

Análisis estadístico:

Los datos fueron procesados y analizados en el sistema RStudio. Las variables continuas se expresaron como promedio y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. La comparación de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer, según correspondiera. Las comparaciones del volumen de los nódulos tiroideos a lo largo de los distintos periodos de seguimiento (basal, 1, 6 y 12 meses) se efectuaron mediante la prueba de Friedman para medidas repetidas. Los valores de p se ajustaron utilizando la prueba post hoc de Bonferroni. Se consideró que un valor $p < 0,05$ representaba una diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

La cohorte de estudio incluyó 30 pacientes con un total de 32 nódulos tiroideos, la edad media de los pacientes fue de $44,4 \pm 17,2$ años, con un rango entre 19 años y 79 años. En cuanto a la distribución por sexo, predominó el sexo femenino con un 93,33% de los participantes.

En la tabla I se resumen las características iniciales de los nódulos tiroideos. Se observó un ligero predominio de la localización en el lóbulo izquierdo (53,13%); en relación con la composición, la mayoría de los nódulos fueron sólidos (46,87%) seguido de los predominantemente sólidos (34,37%). El volumen promedio de los nódulos fue de $9,63 \pm 9,44$ ml; de acuerdo con esta medida, el 65,62% se clasificaron como pequeños, el 25% como medianos y el 9,37% como grandes. Según la clasificación ACR-TIRADS, 18 nódulos (56,25%) correspondieron a la categoría 3, seguidos de categoría 4 en 10 nódulos (31,25%). En relación con

la citología el 93,75% presentaron resultados compatibles con la categoría diagnóstica Bethesda II, el restante fue categorizados como Bethesda III y IV. Cabe destacar que en estos dos últimos casos se realizó adicionalmente una prueba molecular AFIRMA, con resultados negativos para malignidad. Todos los nódulos incluidos fueron no funcionantes (100%).

Tabla I. Características iniciales de los nódulos tiroideos.

| Variable | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|-------------------------|----------------|----------------|
| Localización | | |
| Izquierdo | 17 | 53,12 |
| Derecho | 14 | 43,75 |
| Derecho más istmo | 1 | 3,13 |
| Total | 32 | 100 |
| Composición | | |
| Sólido | 15 | 46,88 |
| Predom. sólido | 11 | 34,37 |
| Predom. quístico | 6 | 18,75 |
| Quístico | 0 | 0 |
| Total | 32 | 100 |
| Tamaño | | |
| Pequeños | 21 | 65,62 |
| Medianos | 8 | 25,00 |
| Grandes | 3 | 9,37 |
| Total | 32 | 100 |
| Categoría TIRADS | | |
| Categoría 2 | 4 | 12,50 |
| Categoría 3 | 18 | 56,25 |
| Categoría 4 | 10 | 31,25 |
| Total | 32 | 100 |
| Citología | | |
| Bethesda II | 30 | 93,74 |
| Bethesda III | 1 | 3,13 |
| Bethesda IV | 1 | 3,13 |
| Total | 32 | 100 |
| Función tiroidea | | |
| No funcionantes | 32 | 100 |
| Funcionantes | 0 | 0 |
| Total | 32 | 100 |

Después del tratamiento con ablación por radiofrecuencia, se observó una reducción significativa del volumen medio de los nódulos tiroideos. Durante el seguimiento, el volumen promedio disminuyó a 7,55 mL, 5,14 mL y 4,98 mL al primer, sexto y duodécimo mes, respectivamente, lo que correspondió a tasas de reducción del

volumen nodular de 26,51%, 57,8% y 69,77% en cada uno de estos puntos temporales. Las tasas de eficacia del tratamiento con ARF fueron de 15,62%, 59,25% y 80,95% al primer, sexto y duodécimo mes de seguimiento, respectivamente. Aunque uno de los nódulos tratados no

mostró disminución de su volumen, no alcanzó el umbral establecido para definir recrecimiento, por lo que la tasa global de recrecimiento fue de 0% (Tabla II). No se registraron complicaciones asociadas al procedimiento.

Tabla II. Cambios en el nódulo posterior a la ARF.

| Variables | Basal | 1 mes | 6 meses | 12 meses | p |
|----------------------|-------|-------|---------|----------|--------|
| Pacientes | 30 | 30 | 26 | 19 | |
| Nódulos | 32 | 32 | 28 | 21 | |
| Volumen (mL) | 9,63 | 7,55 | 5,14 | 4,98 | 0,0002 |
| TRV (%) | - | 26,51 | 57,08 | 69,77 | |
| Tasa de eficacia (%) | - | 15,62 | 59,25 | 80,95 | |
| Recrecimiento (%) | - | 0 | 0 | 0 | |

W = 368, p-value = 0,0002171.

En la figura 1 se representa de forma exponencial la disminución progresiva del volumen de los nódulos posterior a recibir la ablación por radiofrecuencia.

En la figura 2, se muestra la distribución de la tasa de reducción del volumen de los nódulos, siendo mayor con el transcurso del tiempo,

en la caja de 12 meses, se evidencia un punto por debajo del cero, que representa el nódulo con aumento de volumen, que fue menor de 50%.

Al evaluar la relación entre la tasa de reducción del volumen con el tamaño inicial del nódulo, se encontró una mayor tasa de disminución de volumen en los nódulos pequeños (77,78%),

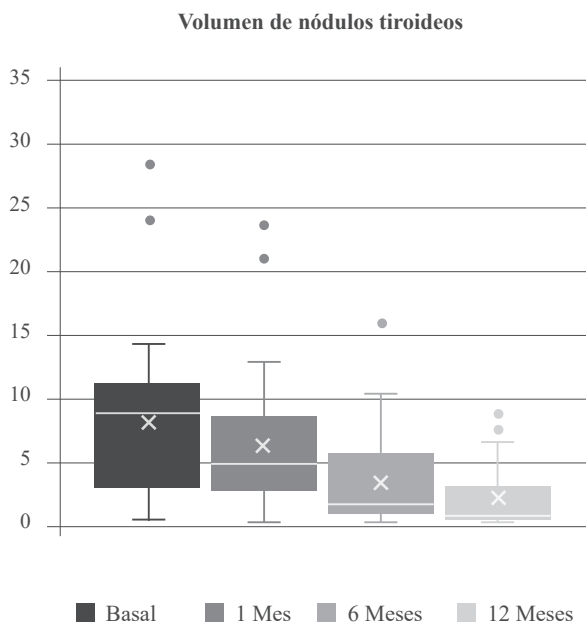


Fig. 1. Distribución del volumen (mL) de los nódulos durante el seguimiento.

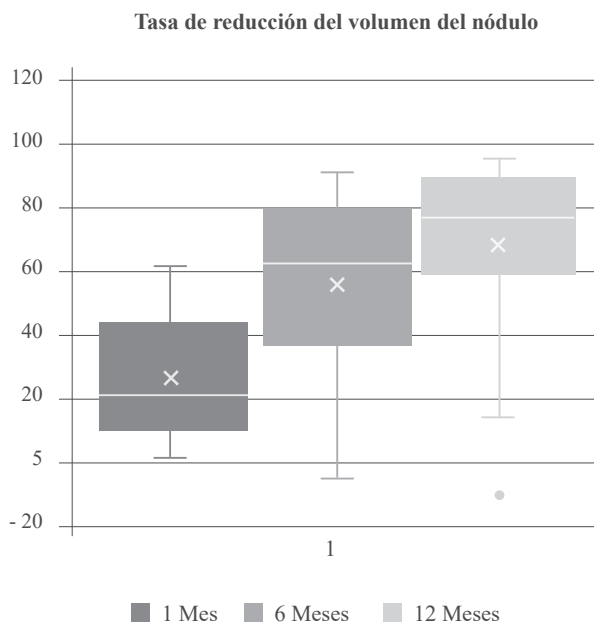


Fig. 2. Distribución de la tasa de reducción de volumen del nódulo.

seguida de los nódulos medianos (61,14%) y no se encontró reducción del volumen en nódulos grandes, siendo esta relación estadísticamente significativa (p -valor = 0,00001). (Tabla III).

Tabla III. Relación entre tamaño inicial del nódulo y tasa de reducción de volumen.

| VARIABLES | 1 mes | 6 meses | 12 meses |
|--------------|-------|---------|----------|
| Pequeños (%) | 27,56 | 62,57 | 77,78 |
| Medianos (%) | 29,90 | 46,90 | 61,14 |
| Grandes (%) | 10,18 | 18,99 | 0 |

p -valor = 0,00001

En la tabla IV se describe la relación entre la composición del nódulo y la tasa de reducción del volumen del nódulo, se encontró una mayor tasa de disminución de volumen en los nódulos predominantemente sólidos de 83,05%, seguido de

los nódulos sólidos en 62,66% y por lo último los nódulos predominantemente quísticos en 19,10%, esta relación fue estadísticamente significativa. (p -valor = 0,00002).

Tabla IV. Relación entre la composición del nódulo y tasa de reducción de volumen.

| VARIABLES | 1 mes | 6 meses | 12 meses |
|---------------------------------|-------|---------|----------|
| Sólidos (%) | 19,10 | 46,38 | 62,66 |
| Predominantemente sólidos (%) | 36,92 | 69,46 | 83,05 |
| Predominantemente quísticos (%) | 25,98 | 12,50 | 19,10 |

p -valor = 0,00002.

DISCUSIÓN

Numerosos estudios previos han demostrado que la ARF constituye un procedimiento seguro y clínicamente eficaz para el tratamiento de nódulos tiroideos benignos. Este trabajo representa el primer estudio realizado en Venezuela que describe una cohorte de pacientes tratados con ARF y un seguimiento longitudinal de 12 meses, por lo que refleja la experiencia inicial en el contexto nacional.

Una sola sesión de ARF produjo una reducción significativamente el volumen de los nódulos tiroideos y esto se mantiene en la mayoría de los pacientes durante el seguimiento de 1 año. En este estudio, los valores medios de TRV fueron de 26,51%, 57,08% y 69,77% al mes, 6 meses y 12 meses luego del tratamiento, estos resultados son comparables con los reportados por Russell y col²¹ en Estados Unidos quienes describieron una TRV del 70,9% al año de tratamiento, y a los encontrados en el metanálisis de Monpeyssen y col²² donde la reducción de volumen estuvo entre 67 a 93,6%, con un promedio de 75%. Sin

embargo, los valores observados en esta cohorte fueron inferiores a los reportados por Yao y col²³, donde la TRV fue 83,41% a los 6 meses, así como los descritos por Kandil y col¹⁹, con reducciones del 54%, 73% y 76% a los 1, 6 y 12 meses respectivamente. Asimismo, el grupo surcoreano de Park y col²⁰, ha comunicado tasas de reducción superiores en seguimientos más prolongados, con TRV del 81%, 90% y 94% a los dos, cinco y diez años, respectivamente. En este sentido, es esperable que la reducción del volumen nodular continúe de forma progresiva en los pacientes adultos más allá del primer año de seguimiento.

Aunque la mayoría de los pacientes en este estudio alcanzaron índices de eficacia aceptables a lo largo del seguimiento, la tasa de eficacia en este estudio alcanzó un máximo al año (80,95%). Estos resultados son comparables con los de un estudio multicéntrico italiano en pacientes adultos, que incluyó una muestra amplia ($n = 216$) y un seguimiento de cinco años, en el cual se reportó una tasa de eficacia del 85%²⁴.

Diversos estudios han demostrado que el tamaño inicial del nódulo influye de manera significativa en la respuesta al tratamiento con ARF. Los nódulos de gran tamaño (mayores a 20 ml) se asocian con una menor tasa de reducción de volumen y, en consecuencia, con una eficacia inferior, mientras que los nódulos pequeños (menores a 10 ml) muestran tasas de respuesta más favorables²⁵. En nuestro trabajo, la TRV de los nódulos pequeños fue 77,78%, mientras que en los nódulos grandes no se evidenció reducción significativa del volumen. Estos hallazgos coinciden con los reportados por Russell y col²¹, quienes informaron TRV del 81,4%, 87,2% y 64,5% en nódulos pequeños, medianos y grandes, respectivamente, así como con los datos de Park y col²⁰, quienes describieron una TRV del 79%, 76% y 67% en nódulos pequeños, medianos y grandes respectivamente, a los 12 meses, además de una mayor tasa de recurrencia en los nódulos de mayor volumen.

En relación con la composición de los nódulos, se encontró que los nódulos predominantemente sólidos alcanzaron mejor TRV con un valor del 83,05%, mientras que los nódulos predominantemente quísticos presentaron una menor TRV del 19,10%. En este estudio, los nódulos con componente quístico se realizó aspiración previa del contenido líquido antes de la ablación por radiofrecuencia, lo que podría explicar la mejor respuesta observada durante el primer mes de seguimiento. No obstante, para los nódulos quísticos y predominantemente quísticos, la ablación química con etanol continúa siendo la modalidad terapéutica de elección debido a su menor costo y elevada eficacia.

El recrecimiento constituye un problema clínicamente relevante en el tratamiento de nódulos tiroideos mediante ARF. El recrecimiento se definió como un incremento del volumen mayor al 50% en comparación con el volumen mínimo registrado tras la ablación. En nuestra cohorte, la tasa global de recrecimiento fue del 0%; sin embargo, uno de los nódulos presentó un aumento del 8,35% respecto a su volumen

inicial, lo que se interpretó como pérdida de eficacia. En contraste, estudios previos han reportado tasas de recrecimiento superiores, como las descritas por Bernardi y col²⁴ y Park y col²⁰, quienes informaron tasas del 20% y 12%, respectivamente.

En cuanto a la seguridad, la ablación por radiofrecuencia ha demostrado ser un procedimiento seguro para el tratamiento de nódulos tiroideos benignos en adultos. En nuestra serie, la tasa de complicaciones fue del 0%. De manera concordante, las tasas de complicaciones reportadas en otros estudios de gran tamaño han sido bajas, como las de Park y col²⁰, Russell y col²¹ y Cho y col²⁶, con valores de 2,4%, 3,2% y 3,4% respectivamente.

En conclusión, como primera experiencia reportada en Venezuela, los resultados del presente estudio permiten afirmar que la ablación por radiofrecuencia constituye un método eficaz para reducir el volumen de los nódulos tiroideos benignos y altamente eficaz tras una sola sesión. Se trata de un procedimiento con un perfil de seguridad favorable, sin evidencia de complicaciones asociadas durante el seguimiento a corto y largo plazo. Asimismo, los nódulos de menor tamaño se asocian con mejores tasas de reducción de volumen y mayor eficacia del tratamiento, mientras que los nódulos de mayor tamaño y aquellos con componentes predominantemente quísticos muestran una respuesta comparativamente menor.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uppal N, Collins R, James B. Thyroid nodules: Global, economic, and personal burdens. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1113977. doi: 10.3389/fendo.2023.1113977.
2. Kim Y, Baheti A, Huber T. Radiofrequency ablation of solid benign thyroid nodules. *Tech Vasc Interv Radiol* 2022;25:100819. doi: 10.1016/j.tvir.2022.100819.
3. Meltzer C, Hull M, Sundang A, Adams J. Association

- between annual surgeon total thyroidectomy volume and transient and permanent complications. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:830-837. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1752.
4. Sarkis L, Higgins K, Enepekides D, Eskander A. A novel guided approach to radiofrequency ablation of thyroid nodules: the Toronto Sunnybrook experience. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1402605. doi: 10.3389/fendo.2024.1402605.
 5. Navin P, Thompson S, Kurup A, Lee R, Callstrom M, Castro M, Stan M, Welch B, Schmitz J. Radiofrequency ablation of benign and malignant thyroid nodules. *Radiographics* 2022;42:1812-1828. doi: 10.1148/rg.220021.
 6. Sinclair C, Baek J, Hands K, Hodak S, Huber T, Hussain I, Lang B, Noel J, Papaleontiou M, Patel K, et al. General principles for the safe performance, training, and adoption of ablation techniques for benign thyroid nodules: An American Thyroid Association Statement. *Thyroid* 2023;33:1150-1170. doi: 10.1089/thy.2023.0281.
 7. Kandil E, Issa PP, Randolph GW. Can thyroid nodules be managed with radiofrequency ablation? *Adv Surg* 2023;57:87-101. doi: 10.1016/j.yasu.2023.05.004.
 8. Noel J, Sinclair C. Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;109:e12-e17. doi: 10.1210/clinem/dgad357.
 9. Tufano R, Pace-Asciak P, Russell J, Suárez C, Randolph G, López F, Shaha A, Mäkitie A, Rodrigo J, Kowalski L, et al. Update of radiofrequency ablation for treating benign and malignant thyroid nodules. the future is now. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:698689. doi: 10.3389/fendo.2021.698689.
 10. Shah M, McManus C. The role of radiofrequency ablation in benign and malignant thyroid nodules. *Surg Clin North Am* 2024;104:779-789. doi: 10.1016/j.suc.2024.02.007.
 11. Hall WH, McGahan JP, Link DP, deVere White RW. Combined embolization and percutaneous radiofrequency ablation of a solid renal tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1592-1594. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741592.
 12. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid* 2006;16:361-367. doi: 10.1089/thy.2006.16.361.
 13. Kim J, Baek J, Lim H, Ahn H, Baek S, Choi Y, Choi Y, Chung S, Ha E, Hahn S, et al. Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2018;19:632-655. doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.632.
 14. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 UPDATE. *Endocr Pract* 2016;22:622-639. doi: 10.4158/EP161208.GL.
 15. Orloff L, Noel J, Stack B Jr, Russell M, Angelos P, Baek J, Brumund K, Chiang F, Cunnane M, Davies L, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck* 2022;44:633-660. doi: 10.1002/hed.26960.
 16. Muhammad H, Santhanam P, Russell JO. Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. *Endocrine* 2021;72:619-632. doi: 10.1007/s12020-020-02598-6.
 17. Cho SJ, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Long-term results of thermal ablation of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:339-350. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.339.
 18. Chiang P, Luo S, Chang Y, Chou C, Chi S, Chen Y, Lin W. Radiofrequency ablation for thyroid Bethesda III nodules: preliminary results. *Eur Thyroid J* 2023;12:e230105. doi: 10.1530/ETJ-23-0105.
 19. Kandil E, Omar M, Aboueisha M, Attia A, Ali K, Abu Alhuda R, Issa P, Wolfe S, Omari S, Buti Y, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation of thyroid nodules: a multi-institutional prospective cohort study. *Ann Surg* 2022;276:589-596. doi: 10.1097/SLA.0000000000005594.
 20. Park S, Baek J, Lee D, Chung S, Song D, Kim W, Kim T, Sung T, Chung K, Lee J. Radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules: 10-year experience. *Thyroid* 2024;34:990-998. doi: 10.1089/thy.2024.0082.
 21. Russell J, Desai D, Noel J, Hussein M, Toraih E, Seo S, Wolfe S, Omar M, Issa P, Orloff LA, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: A prospective, multi-institutional North American experience. *Surgery* 2024;175:139-145. doi: 10.1016/j.surg.2023.07.046.
 22. Monpeyssen H, Alamri A, Ben Hamou A. Long-term results of ultrasound-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: state of the art and future perspectives-a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:622996. doi: 10.3389/fendo.2021.622996.
 23. Yao Z, Wu T, Zheng B, Tan L, Lian Y, Liu B, Ren J. A novel strategy for single-session ultrasound-guided radiofrequency ablation of large benign thyroid nodules: a pilot cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:560508. doi: 10.3389/fendo.2020.560508.
 24. Bernardi S, Giudici F, Cesareo R, Antonelli G, Cavallaro M, Deandrea M, Giusti M, Mormile A, Negro R, Palermo A, et al. Five-year results of radiofrequency and laser ablation of benign thyroid nodules: A Multicenter Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group. *Thyroid* 2020;30:1759-1770. doi: 10.1089/thy.2020.0202.
 25. Hussain I, Zulfiqar F, Li X, Ahmad S, Aljammal J. Safety and efficacy of radiofrequency ablation of thyroid nodules-expanding treatment options in the United States. *J Endocr Soc* 2021;5:1-12. doi: 10.1210/jeandro/bvab110.

26. Cho SJ, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Long-term results of thermal ablation of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:339-350. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.339.

CASO CLÍNICO

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

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(1): 35-43.

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 caso 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; FMPP; pubertad precoz periférica; mutación activadora; receptor LHCGR.

TESTOTOXICOSIS: A RARE FORM OF PRECOCIOUS PUBERTY IN MALES, A CASE REPORT.

ABSTRACT

Objective: Familial male-limited testotoxicosis (FMPP) is a rare cause of peripheral precocious puberty (PPP) caused by activating mutations in the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR). These mutations promote cAMP production in the absence of a hormonal ligand, leading to autonomous stimulation of Leydig cells and increased testosterone production. The objective of this case report was to describe the clinical characteristics, diagnostic strategies, and therapeutic approaches for an infant with testotoxicosis.

Clinical Case: 23-month-old male infant, who presented bromhidrosis since 2 months, concomitant acceleration of growth velocity, associated at 10 months with macrogenitosomia, spontaneous erections, deepening of the voice and pubarche. Physical examination revealed increased muscle trophism, soft testicles with no evidence of

Artículo recibido en: agosto 2025. Aceptado para publicación en: enero 2026.

Dirigir correspondencia a: Rocelyn Palma. Email: rocelyn3palma18@gmail.com. ORCID: 0009-0009-2559-972X.

tumors (left 5 ml, right 4 ml), penis 10.3 cm long, tanner A1G2VP3. Elevated serum testosterone levels (1385 ng/dl) with decreased LH and FSH levels, rest of laboratory tests within normal limits. Bone age 9 years, testicular and abdominal ultrasound without alterations. Treatment was started with bicalutamide (12.5 mg) and anastrozole (0.5 mg) with subsequent secondary central activation of the gonadotropic axis, associating GnRH analogues (triptorelin 11.25 mg quarterly).

Conclusions: Knowledge of testotoxicosis contributes to early clinical and diagnostic suspicion, with timely initiation of therapeutic protocols that guarantee effective management, in order to avoid the negative effects that high testosterone levels can cause on the growth, sexual maturation and behavior of the child.

Key words: Testotoxicosis; FMPP; peripheral precocious puberty; activating mutation; LHCG receptor.

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz (PP) en varones corresponde al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios junto al adelanto de la maduración ósea y aceleración del crecimiento antes de los 9 años¹⁻³. La PP se clasifica en pubertad precoz central (PPC) o dependiente de gonadotropinas, en donde existe una activación precoz de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y secundariamente, de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH); y pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de gonadotropinas, la cual es producida por aumento de esteroides sexuales sin elevación de gonadotropinas³⁻⁵.

Se estima que más del 95% de los casos adecuadamente diagnosticados de PP pertenecen al grupo de PPC y menos del 5% a PPP¹. A diferencia de lo que ocurre con la PPC, no hay datos epidemiológicos generales sobre PPP. Se estima una prevalencia de PPP de 0,14 por cada 10.000 personas, con claro predominio femenino (4:1)^{3,4}.

Las causas de PPP en varones pueden ser de origen genético o adquirido. Las causas genéticas incluyen, hiperplasia suprarrenal congénita, mutación gen DAX1, síndrome de McCune-Albright y testotoxicosis. Las causas adquiridas, secundarias al aumento de esteroides sexuales exógenos o endógenos incluyen tumores testiculares, suprarrenales, hipotiroidismo primario y exposición a esteroides sexuales exógenos³⁻⁵.

La pubertad precoz familiar limitada a los varones (FMPP), fue descrita por primera vez por Schedewie y col en 1981, en dos hermanos con virilización rápida, adelanto de edad ósea y espermatogénesis avanzada⁶. En 1983 Rosenthal y col, propusieron el término testotoxicosis familiar, para distinguir este trastorno de otras formas de precocidad sexual⁷. Y en 1993 Shenker y col, relacionaron este trastorno con una mutación activadora del gen del receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR)⁸.

La testotoxicosis o FMPP es una forma poco frecuente de PPP con una prevalencia estimada de 1 a 9 casos por 1.000.000 de personas^{9,10}. Es causada por la elevación de los niveles de testosterona de forma autónoma. Esta alteración precoz de la síntesis de testosterona es producida por mutaciones activadoras constitutivas del gen del LHCGR que se heredan de forma autosómica dominante (familiar o esporádica), con expresión fenotípica limitada a los varones¹¹⁻¹⁴. Las mutaciones activadoras dan lugar a la sustitución de un solo aminoácido en el gen del LHCGR; estas mutaciones se encuentran principalmente en el exón 11, aunque en otros exones se han encontrado mutaciones, que principalmente resultan en formas esporádicas de la enfermedad. Estas mutaciones originan la estimulación de la proteína G, que promueven la producción del AMPc, en ausencia del ligando hormonal y, como consecuencia, las células de Leydig secretan testosterona de manera autónoma a niveles superiores al rango adulto¹⁴⁻¹⁷.

La afección generalmente se manifiesta entre el primer y cuarto año de vida, y se caracteriza por una rápida virilización incluyendo: macrogenitosomía, crecimiento testicular, pubarquia, acné, aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, con compromiso de la talla final adulta^{14,17-20}. Los niveles elevados de testosterona pueden provocar alteraciones neurocognitivas como son agresividad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad^{17,21,22}.

Tras la exclusión de otras etiologías de PPP, el diagnóstico de testotoxicosis puede confirmarse mediante análisis genético en el que se identifiquen mutaciones activadoras del gen LHCGR^{12,14,23}.

En el tratamiento de la testotoxicosis se han empleado fármacos que inhiben la síntesis de testosterona y asociaciones con inhibidores del receptor de andrógenos e inhibidores de la síntesis de estrógenos. En el pasado, el tratamiento incluía el uso de inhibidores de la síntesis de testosterona (ketoconazol), agentes antiandrógenos débiles (espironolactona) e inhibidores de la aromatasa (IA) de primera generación (testolactona). Aunque estas terapias son eficaces para reducir la velocidad de crecimiento y la virilización, el riesgo de hepatotoxicidad, insuficiencia suprarrenal y la necesidad de múltiples dosis diarias fueron un obstáculo para lograr un resultado terapéutico favorable^{20,24-26}. Recientemente la terapia combinada a corto plazo con un agente antiandrógeno (bicalutamida), y un IA de tercera generación (anastrozol, letrozol), han demostrado eficacia en la disminución de la tasa de crecimiento, la virilización y mejoraría de la talla final adulta, con la ventaja de una dosificación menos frecuente, sin embargo, el costo de la terapia con estos medicamentos es mayor. Entre los efectos secundarios más comunes relacionados con la bicalutamida están la ginecomastia y la mastalgia, mientras que se informa que el anastrozol está asociado con un mayor riesgo de fractura^{20,21,24,25,27}.

A continuación, se presenta el siguiente caso con el objetivo de describir las características clínicas, las estrategias diagnósticas y terapéuticas de un lactante con testotoxicosis.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de lactante masculino de 23 meses de edad, quien es referido al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños J.M. de los Ríos, cuya madre refiere aparición de bromhidrosis a los 2 meses de edad, concomitante aceleración de la velocidad de crecimiento, evidenciando a los 10 meses macrogenitosomía, erecciones espontáneas, acné, engrosamiento del tono de voz, comportamiento agresivo y pubarquia.

Producto de unión no consanguínea de madre 33 años, IV gestas, I parto, II abortos, sin complicaciones durante el embarazo, obtenido por parto eutócico a las 39 semanas con PAN: 3,500 gr (P75-90) y TAN: 52 cm (P90). Pesquisa neonatal negativa, niega complicaciones y hospitalizaciones durante periodo neonatal.

Desarrollo psicomotor con retardo en la adquisición del lenguaje (lenguaje monosilabo con predominio de sonidos guturales) y trastorno de adaptación social. Sin antecedentes patológicos ni exposición a hormonas sexuales exógenas.

Madre sana con antecedente de menarquia a los 11 años, talla de 163,4 cm. Padre sano, talla referida de 175 cm. 3 medios hermanos, aparentemente sanos. Sin antecedentes familiares de relevancia.

Exploración física: Talla: 101,5 cm, PT: 9 cm >P97. Peso: 23,6 kg, PP: >P97. FC: 101 lpm. FR: 23 rpm. TA: 96/61 mm Hg. Lactante en estables condiciones generales, constitución atlética con aumento del trofismo muscular, presencia de acné no comedogénico en cara. Tono de voz grave. Cardiopulmonar estable. Abdomen sin megalias ni masas palpables. Genitales de aspecto masculino con testículos presentes en

bolsas escrotales, izquierdo de 5 ml, derecho de 4 ml, de consistencia blanda sin evidencia de tumoraciones, pene de 10,3 cm de longitud por 2,4 cm de ancho, tanner A₁G₂VP₃. Extremidades con evidencia de acortamiento rizomélico en miembros superiores y genu varo. Neurológico vigil, hiperactivo, lenguaje monosílabo con predominio de sonidos guturales (Imagen 1).

Se encontraron niveles de testosterona total elevados (1387 ng/dl) con niveles de LH y FSH disminuidos. Valores de IGF1, hormonas tiroi-



Imagen 1. Características clínicas.

A. Aumento del trofismo muscular, genu varo.
B. Macrogenitosomía, pubarquia estadio 3 de tanner.

deas, 17 hidroxiprogesterona y otros andrógenos dentro de la normalidad. Niveles de fracción β de la gonadotropina coriónica humana, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína negativos (Tabla 1).

Edad ósea de 9 años, según atlas de maduración ósea del venezolano (FUNDACREDESA). (Imagen 2). Ecografía testicular sin evidencia de masas tumorales, testículos aumentados de tamaño; ecografía abdominal y resonancia magnética de silla turca con protocolo de hipófisis sin alteraciones.

Se plantea dado los hallazgos antes mencionados, diagnóstico probable de PPP secundaria a testotoxicosis, por lo que se solicita estudio genético para el análisis mutacional del gen LHCGR, el cual a la fecha no ha podido ser realizado. Se decide iniciar tratamiento bajo el consentimiento de la madre con bicalutamida a dosis de 12,5 mg/día y anastrozol a 0,5 mg/día.

A los 3 meses se evalúa a paciente con adecuada tolerancia al tratamiento, ausencia de efectos secundarios y mejoría del comportamiento agresivo, pero con persistencia de las erecciones, evidenciando velocidad de crecimiento de 12 cm/año, aumento del trofismo muscular, progresión de la pubarquia y volumen testicular de ambos

Tabla I. Análisis de laboratorios.

| | 1era consulta | 2da consulta | VR |
|--------------------------------|---------------|--------------|-------------|
| LH (mUI/ml) | <0,1 | <0,05 | |
| FSH (mUI/ml) | <0,1 | <0,5 | |
| Testosterona total (ng/dl) | 1387 | 1065 | 2,0 – 2,5 |
| 17OHprogesterona (ng/dl) | 19 | 86 | 4,0 – 114,0 |
| DHEA-S (μ g/dl) | 92 | 45 | 1,0 – 18,0 |
| Androstenediona (ng/dl) | 51 | 53 | 5,0 – 51,0 |
| IGF1 (ng/ml) | 92,76 | | 56 – 344 |
| TSH (mUI/ml) | 0,39 | | 0,4 – 4,8 |
| T4L (pmol/l) | 21,59 | | 1,00 – 100 |
| β HCG (mUI/ml) | | 0,28 | |
| α -fetoproteína (ng/ml) | | 2,0 | |
| CEA (ng/ml) | | 2,13 | |

LH: hormona luteinizante. FSH: hormona foliculoestimulante. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfatada. IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina 1. TSH: hormona estimulante de la tiroides. T4L: tiroxina libre. β HCG: fracción β de la gonadotropina coriónica humana. CEA: Antígeno carcinoembrionario. VR: valores de referencia.

testículos en 6 ml (Imagen 3) con niveles de testosterona total en 130 ng/dl. En vista de estos hallazgos, se decide aumentar la dosis de bicalutamida a 25 mg/día y anastrozol a 1 mg/día. Llama la atención aumento de los niveles de gonadotropinas (LH 2,48 mUI/ml y FSH 1,19 mUI/ml) asociado a niveles de hormona antimulleriana disminuidos (AMH 3,2 ng/ml), sugestivos de PPC por lo que se decide iniciar tratamiento con agonista de GnRH (triptorelina 11,25 mg trimestral).

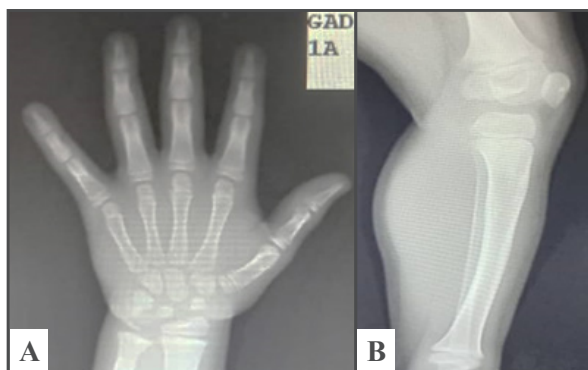


Imagen 2. Edades óseas.

A. Radiografía anteroposterior de mano y muñeca izquierda. Edad ósea de 9 años, según atlas de maduración ósea del venezolano (FUNDACREDESA). **B.** Radiografía lateral de rodilla izquierda. Edad ósea de 96 meses (8 años), según atlas de Pyle & Hoerr.



Imagen 3. Evolución clínica.

A. Aumento del trofismo muscular. **B.** Progresión de la pubarquia, aumento del volumen testicular y crecimiento del pene.

DISCUSIÓN

Ante la sospecha clínica de PPP en nuestro paciente, se solicitaron estudios paraclínicos y de imagen para investigar las posibles etiologías. El perfil hormonal obtenido, caracterizado por niveles marcadamente elevados de testosterona (1387 ng/dl) junto con gonadotropinas (LH y FSH) suprimidas, confirmó un diagnóstico de PPP o independiente de gonadotropinas. Los estudios de imagen y paraclínicos permitieron descartar las principales etiologías adquiridas y genéticas: la normalidad de la 17-hidroxiprogesterona excluyó la hiperplasia suprarrenal congénita y la ausencia de signos de insuficiencia suprarrenal hizo improbable la mutación del gen DAX1. El síndrome de McCune-Albright se descartó clínicamente, dado que el paciente carecía de las lesiones óseas (displasia fibrosa polioestótica) y las máculas café-au-lait (manchas color café con leche) características de la tríada. Además, los valores normales de hormonas tiroideas descartaron el hipotiroidismo primario. Adicionalmente, el panel negativo de marcadores tumorales (fracción β de hCG, alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario), en conjunto con la ausencia de masas tumorales en la ecografía testicular y la resonancia magnética hipofisaria sin alteraciones, descartó tumores testiculares, suprarrenales o productores de HCG. Con la exclusión de estas causas frecuentes, y ante la evidencia de una elevación de testosterona de forma autónoma con crecimiento testicular bilateral, aunado a una edad ósea de 9 años, el diagnóstico diferencial se centró en la testotoxicosis, la cual se planteó como la etiología más probable debido a su presentación clínica característica de disfunción testicular independiente de la hipófisis.

Este trastorno, la testotoxicosis, es una forma poco frecuente de PPP con una prevalencia estimada de 1 a 9 casos por 1.000.000 de personas^{9,10}, con manifestaciones clínicas entre el primer y cuarto año de vida^{14,17,18}, sin embargo, algunos autores han descrito casos en pacientes menores de 12 meses de edad^{12,15,24}. En una revisión de la literatura desde el año 2000 hasta el 2024, se encontró el reporte

de 38 casos de testotoxicosis, en donde la edad de inicio de los síntomas varió desde los 6 meses a 7,9 años, de los cuales tres casos se presentaron a una edad menor a los 12 meses, siendo reportados en Turquía 2015¹⁵, Florida 2018²⁸, y Estados Unidos 2021¹⁷, con una edad de presentación de 6 meses, 7 meses y 6 meses respectivamente, siendo nuestro paciente el cuarto caso más joven reportado hasta la fecha, con una edad de presentación a los 10 meses, seguido de un reporte de caso en Corea 2024²³, con una edad de presentación de 12 meses. Todos estos pacientes presentaron PPP, que llevó a una rápida virilización asociada a cambios conductuales y físicos relacionados con la misma, datos que coinciden con lo referido en nuestro paciente.

El hallazgo de niveles elevados de testosterona junto con niveles bajos o suprimidos de LH y FSH, indican una producción autónoma de testosterona independiente de la señalización trófica de LH, sugestiva de testotoxicosis^{16,17,28}. En el año 2018, Bhangoo y cols²⁸, publicaron un caso grave de testotoxicosis, debido a una mutación del gen LHCGR c.1732G>C (p.ASP578His), en un niño de 7 meses de edad el cual presentó niveles extremadamente elevados de testosterona sérica (1383 ng/dl – 2177 ng/dl), siendo mayores que las reportadas hasta esa fecha en la literatura, sugiriendo que dicha mutación favorece una progresión mucho más severa de la enfermedad, con una edad de presentación significativamente más joven que las reportadas previamente y refractaria al tratamiento médico²⁸. Nuestro paciente, a pesar de no contar con el estudio genético para el análisis de la mutación del gen LHCGR, cumple con criterios clínicos y paraclínicos para el diagnóstico de testotoxicosis, encontrándose niveles elevados de testosterona (1065 ng/dl – 1387 ng/dl), siendo el segundo caso reportado en la literatura en demostrar valores superiores a 1.000 ng/dl. No se puede descartar la posibilidad de estar ante la presencia de una mutación con expresión clínica severa o una mutación de novo, que pudiera explicar la severidad de este caso.

En los pacientes con testotoxicosis, la ecografía testicular muestra homogeneidad en los testículos

ligeramente agrandados¹⁴, en ocasiones se evidencian testículos heterogéneos con lesiones ecogénicas que comúnmente representan un proceso benigno²⁸, pudiéndose observar hiperplasia de células de Leydig por sobreestimulación de las mismas^{13,15}. Recientemente se ha informado en la literatura que las mutaciones constitutivamente activadas de los receptores acoplados a proteína G y de varias proteínas G pueden conducir a la transformación celular y al desarrollo de neoplasias²⁹. Martin y cols³⁰ describieron a un adulto a quien se le diagnosticó testotoxicosis a los 27 meses de edad, identificándose una mutación A578G en el gen LHCGR, descubriéndose posteriormente un seminoma testicular a los 37 años, sugiriendo que esta transformación en un tumor de células germinales testiculares posiblemente estuvo relacionada con la exposición temprana y prolongada a la testosterona y la aromatización a estradiol³⁰, causando un desequilibrio en la esteroidogénesis lo cual podría conducir a la diferenciación alterada de los gonocitos y a la promoción de cambios neoplásicos, sin embargo, todavía no se ha proporcionado evidencia clara del mecanismo subyacente²⁹; otros autores han relacionado el desarrollo de neoplasias con ciertas mutaciones específicas de la línea germinal del gen LHCGR^{12,28}. En nuestro paciente no se encontraron masas testiculares clínica ni ecográficamente, sin embargo, en vista de los fuertes indicios reportados en la literatura, donde la testotoxicosis podría aumentar el riesgo de desarrollar tumores de células germinativas a nivel testicular en la edad adulta temprana en comparación con la población general, se sugiere el seguimiento periódico de estos pacientes con ecografía testicular, lo cual podría contribuir a la detección temprana y por lo tanto, al tratamiento oportuno de probables neoplasias.

A la fecha, se han utilizado diferentes regímenes de tratamiento con el objetivo de actuar sobre el exceso de andrógenos existente, inhibiendo su síntesis o bloqueando su acción para así minimizar la virilización y mejorar la predicción de talla adulta final. Se han utilizado dos modalidades de tratamiento: la primera dirigida a la inhibición de la síntesis de testosterona

(ketoconazol); y la segunda dirigida a disminuir los efectos de la testosterona mediante el bloqueo del receptor de andrógeno, utilizando agentes antiandrogénicos (espironolactona, acetato de ciproterona, bicalutamida) e inhibir la conversión de testosterona en estrógeno mediante el uso de inhibidores de la aromatasas (testolactona, anastrozol, letrozol)^{20,24-26}. Recientemente se ha informado que la asociación de anastrozol a dosis de 1 mg y bicalutamida a dosis de 25 a 50 mg es bien tolerada y eficaz en estos pacientes, demostrando disminución de la velocidad de crecimiento, de la progresión de la edad ósea y de la virilización, no reportándose efectos secundarios importantes^{20,21,24-27}. En un estudio realizado por Leschek y col³¹, donde evaluaron el efecto de los agentes antiandrogénicos e inhibidores de la aromatasas, en 28 niños con testotoxicosis, evidenciaron que la talla adulta final fue solo 0,4 desviaciones estándar por debajo de aquella de la población masculina general de EE.UU. y cercana pero inferior a la talla diana familiar³¹.

En nuestro caso, por no disponer del estudio genético, se decidió iniciar tratamiento con dosis bajas de bicalutamida y anastrozol pudiendo observar a los 3 meses descenso de los niveles de testosterona total de 1387 ng/dl a 130 ng/dl. A pesar de ello, la velocidad de crecimiento y los signos de virilización progresaron por lo que se decidió aumentar la dosis indicada de bicalutamida a 25 mg/día y anastrozol a 1 mg/día. El conocimiento del tipo de mutación influye en la toma de decisiones terapéuticas, dado que basado en las experiencias publicadas a la fecha, existe variabilidad de la efectividad de la misma en relación con el principio activo utilizado y la respuesta al tratamiento, describiendo incluso cuadros refractarios asociados a ciertas mutaciones de difícil manejo, demostrando que el análisis genético es de utilidad no solo para el diagnóstico sino para la toma de decisiones en relación con las estrategias terapéuticas y el seguimiento.

Por otra parte, la activación secundaria del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal ocurre en

aproximadamente el 40% de los niños con testotoxicosis^{13,19}. Esta activación secundaria del eje, puede acelerarse con la terapia con IA, lo cual conduce al aumento de LH secundario a la falta de retroalimentación estrogénica a nivel del hipotálamo y la hipófisis, ameritando un tratamiento complementario con análogos de GnRH de acción prolongada¹². Datos de la literatura que se presentaron en nuestro paciente.

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 pudiendo provocar malestar psicológico en el niño y su familia. El análisis genético del gen LHCGR es de suma importancia en estos pacientes, no solo para el diagnóstico sino para la toma de decisiones en relación con las estrategias terapéuticas y el seguimiento. A corto plazo, la eficacia del tratamiento combinado con bicalutamida y anastrozol ha demostrado buenos resultados clínicos, incluyendo reducción de la virilización, velocidad de crecimiento y maduración ósea. Sin embargo, se necesitan estudios a largo plazo con un gran número de pacientes para evaluar estos agentes en cuanto al pronóstico, la eficacia del tratamiento y los efectos a largo plazo sobre la talla adulta, función testicular, fertilidad y parámetros metabólicos, así como el riesgo asociado de deformidades o fracturas vertebrales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés.

La información médica y fotografías del paciente exhibidas en el presente caso clínico han sido bajo la aprobación y consentimiento de los padres, autorizando su publicación a fines científicos y docentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guillén L, Argente J. Pubertad precoz. En: Cruz M, García J, Martínez O, Mintegi S, Moreno J. Manual de pediatría. 4a ed. Madrid;2019. P798-802.
- Faizah M, Zuhani A, Rahmah R, Raja A, Wu L, Dayang A, Zulfiqar M. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. *Biomed Imaging Interv J* 2012;8: e6 1-8. doi: 10.2349/bij.8.1.e6.
- Guillén L. Pubertad precoz periférica. En: Pérez J. XXX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP. 1a ed. España: Evidenze Health;2023. P33-38.
- Soriano Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr* 2012;76:229.e1-229.e10. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.09.014
- Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of peripheral precocious puberty. *Endocr Dev* 2016; 29:230-239. doi: 10.1159/000438895.
- Schedewie HK, Reiter EO, Beitins IZ, Seyed S, Wooten VD, Jimenez JF, Aiman EJ, DeVane GW, Redman JF, Elders MJ. Testicular leydig cell hyperplasia as a cause of familial sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:271-278. doi: 10.1210/jcem-52-2-271.
- Rosenthal SM, Grumbach MM, Kaplan SL. Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:571-579. doi: 10.1210/jcem-57-3-571.
- Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJ Jr, Minegishi T, Cutler GB Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Natur*. 1993;365(6447):652-654. doi: 10.1038/365652a0.
- Matthew A. Cornacchia, Samay Bhushan, Raul Arguello. A Case of Familial Male-Limited Precocious Puberty in a Child With Klinefelter Syndrome. *J Endocr Soc* 2018; 2 (10): 1131-1136. doi: 10.1210/je.2018-00192
- Narayan P. Genetic models for the study of luteinizing hormone receptor function. *Front Endocrinol* 2015; 6 (152):1-12. doi:10.3389/fendo.2015.00152
- Yuan X, Chen R, Zhang Y, Yang X, Lin X. Long-term treatment with letrozole in a boy with familial male-limited precocious puberty. *Front Endocrinol* 2022; 14 (13):906852. doi: 10.3389/fendo.2022.906852.
- Daussac A, Barat P, Servant N, Yacoub M, Missonier S, Lavran F, Gaspari L, Sultan C, Paris F. Testotoxicosis without Testicular Mass: Revealed by Peripheral Precocious Puberty and Confirmed by Somatic LHCGR Gene Mutation. *Endocr Res* 2020;45(1):32-40. doi: 10.1080/07435800.2019.1645163
- Lane L, Flowers J, Johnstone H, Cheetham T. Adult height in patients with familial male-limited precocious puberty and the role of an aromatase inhibitor in patient management. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31 (5):551-560. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0363>
- Ellen Werber Leschek. Familial Male-Limited Precocious Puberty. *The Endocrinologist* 2004;14: 148-151. doi: 10.1097/01.ten.0000127927.01216.90
- Özcabı B, Tahmiscioğlu F, Ceylaner S, Özcan R, Büyükcinal C, Ercan O, Tüysüz B, Evliyaoğlu O. Testotoxicosis: report of two cases, one with a novel mutation in LHCGR gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(3):242-248. doi: 10.4274/jcrpe.2067.
- Fanelli F, Themmen AP, Puett D. Lutropin receptor function: insights from natural, engineered, and computer-simulated mutations. *IUBMB Life* 2001;51(3):149-155. doi: 10.1080/152165401753544214.
- Gurnurkar S, DiLillo E, Carakushansky M. A case of familial male-limited precocious puberty with a novel mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13(2):239-244. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0067.
- Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, Guerra-Junior G, de Castro M, Antonini SR, Arnhold IJ, Mendonca BB, Latronico AC. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol* 2008;69(1):93-98. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03160.x.
- Cunha-Silva M, Brito VN, Macedo DB, Bessa DS, Ramos CO, Lima LG, Barroso PS, Arnhold IJP, Segaloff DL, Mendonca BB, et al. Spontaneous fertility in a male patient with testotoxicosis despite suppression of FSH levels. *Human Reproduction* 2018; 33 (5): 914-918. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey049>
- Lenz AM, Shulman D, Eugster EA, Rahhal S, Fuqua JS, Pescovitz OH, Lewis KA. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics* 2010; 126(3): e728-e733. doi: 10.1542/peds.2010-0596.
- Reiter EO, Mauras N, McCormick K, Kulshreshtha B, Amrhein J, De Luca F, O'Brien S, Armstrong J, Melezinkova H. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(10):999-1009. doi: 10.1515/jpem.2010.161.
- Maras A, Laucht M, Gerdes D, Wilhelm C, Lewicka S, Haack D, Malisova L, Schmidt MH. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(7): 932-940. doi:10.1016/s0306-4530(02)00119-1.
- Ha J, Choi Y, Jung MK, Yoo EG, Yoo HW. Familial male-limited precocious puberty due to an activating mutation of the LHCGR: a case report and literature review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2024;29(1):60-66. doi: 10.6065/apem.2346042.021.
- Kor Y. Central precocious puberty in a case of late-diagnosed familial testotoxicosis and long-term treatment monitoring. *Hormones* 2018; 17:275-278. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0029-1>
- Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, Tiulpakov A, Hochberg Z. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr* 2006;149(3):416-420. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.027.

26. Yoshizawa A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor Improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014, 23(2):53-58. doi: 10.1297/cpe.23.53
27. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(3):101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007.
28. Bhangoo A, Tao Z, Young I, Sassoon A, Taguibao R, Khoury A. A severe case of testotoxicosis in an infant due to a C.1732G>C (p.asp578his) LHCGR gene mutation associated with nodular leydig cell hyperplasia. *Int J Med Rev Case Rep* 2019; 3(2): 87-90. doi: 10.5455/IJMRCR. Leydig-cell-hyperplasia-mutation
29. Kooij C, Mavinkurve A, Kremer I, Looijenga L, Rinne T, Giltay J, de Kort L, Klijn A, Krijger R, Verrijn A et al. Familial male-limited precocious puberty (FMPP) and testicular germ cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3035-3044. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac516>
30. Martin M, Wu S, Martin A, Rennert1 O, and Chan W. Testicular seminoma in a patient with a constitutively activating mutation of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:101–106. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390101>
31. Leschek EW, Flor AC, Bryant JC, Jones JV, Barnes KM, Cutler GB Jr. Effect of Antiandrogen, Aromatase Inhibitor, and Gonadotropin-releasing Hormone Analog on Adult Height in Familial Male Precocious Puberty. *J Pediatr* 2017;190:229-235. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.047.

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.