

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

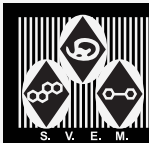
Volumen 19 número 3: Septiembre-Diciembre 2021 ISSN:1690-3110



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.*

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

Dra. Sonia Edelmira Araujo. *Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Imperia Brajkovich. *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 La Sagrada Familia, Maracaibo-Venezuela.*

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

Dr. Juan Pablo González. *Clínica de Estudios Cardiometaabólicos 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 Ruiz", Táchira-Venezuela.*

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

COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2021-2024.

PRESIDENTE:

Roald Gómez.

VICEPRESIDENTE:

Gestne Aure.

SECRETARIA:

Mercedes Santomauro.

TESORERA:

Marilyn Cordero.

1er. VOCAL:

Isabella Feo.

2do. VOCAL:

Anselmo Palacios.

3er. VOCAL:

Imperia Brajkovich.

DIRECCIÓN de la SVEM:

Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

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

Correo: svem1957@gmail.com.



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

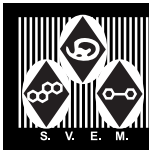
INDIZACIÓN Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

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

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

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

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



Contenido

Editorial

- MENSAJE DE LA NUEVA JUNTA DIRECTIVA SVEM.** 116
Roald Gómez Pérez. Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, periodo 2021-2023.

Revisión

- PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: ACTUALIZACIÓN ETIOLÓGICA, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.** 118
Yajaira Briceño, Mariela Paoli.

Originales

- CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TUMORES HIPOFISARIOS EN LA CONSULTA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA.** 138
Joanna López Ruíz, Ligia María Dayoub Mejías, María Gabriela Troncone.
- ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO NCHS Y OMS EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.** 149
Torres-Páez Fidel, Camacho-Camargo Nolis, Cicchetti Rosanna, Paoli Mariela.

Caso Clínico

- AMILOIDOSIS PRIMARIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.** 162
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XXII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO “DRA. ELSY VELÁZQUEZ”. CARACAS, SEPTIEMBRE 2020.** 168
- ÍNDICE ACUMULADO.** 176
- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 178

Contents

Editorial

- MESSAGE FROM THE NEW SVEM BOARD OF DIRECTORS.** 116
Roald Gomez Perez. President of the Venezuelan Society of Endocrinology and Metabolism, period 2021-2023.

Review

- CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: ETIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC UPDATE.** 118
Yajaira Briceño, Mariela Paoli

Original

- CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH PITUITARY TUMORS IN THE ENDOCRINOLOGY SERVICE AT THE HOSPITAL VARGAS DE CARACAS.** 138
Joanna López Ruíz, Ligia María Dayoub Mejías, María Gabriela Troncone.
- COMPARATIVE STUDY OF THE NCHS AND WHO GROWTH CURVES IN THE ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OLD.** 149
Torres-Páez Fidel, Camacho-Camargo Nolis, Cicchetti Rosanna, Paoli Mariela.

Clinical Case

- PRIMARY AMYLOIDOSIS OF THYROID GLAND.** 162
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- ABSTRACTS PRESENTED AT THE XXII VENEZUELAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM "DRA. ELSY VELÁZQUEZ". CARACAS, APRIL 2020.** 168
- ACCUMULATED INDEX** 176
- INSTRUCTIONS TO AUTHORS.** 178

MENSAJE DE LA NUEVA JUNTA DIRECTIVA SVEM

Roald Gómez Pérez.

Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, periodo 2021-2023.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 116-117

En el marco del XXII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, epónimo “Dra. Elsy Velázquez”, se realizó por primera vez la elección de la Junta Directiva de la Sociedad vía on line, donde participaron los miembros titulares activos de esta sociedad. La junta electoral, una vez analizados los resultados dió ganadora a la plancha número dos, quienes fuimos juramentados como la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, (SVEM), para el período 2021-2023.

A continuación hago una breve presentación de la nueva Junta Directiva. El **Presidente: Dr. Roald Gómez Pérez**, quien les escribe, médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología, realizada en el Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, con Fellow en Andrología, en el Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. Doctor en Medicina, otorgado en la Universidad Autónoma de Madrid, España. Actualmente me desempeño como profesor titular de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. **Vicepresidente: Dra. Gestne Aure**, médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Jefe del Departamento de Educación y del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente la Trinidad. Ex presidente de la Asociación Venezolana para el Estudio de la Obesidad (AVESO), y vocal de la Junta Directiva de la Asociación Venezolana de Aterosclerosis. **Tesorera: Dra. Marilin Cordero**, Médico Internista y Endocrinóloga egresada del Hospital Domingo Luciani. Actualmente se desempeña como Jefe del Servicio y Directora del Postgrado de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Vargas de Caracas. En el cargo de **Secretaria: Dra. Mercedes Santomauro**, Médico Endocrinóloga egresada de la Universidad

de Los Andes. Secretaria del Capítulo Guayana de la SVEM. Médico Endocrinólogo adjunta del Hospital Militar Dr. Manuel Siverio Castillo en la Ciudad de Puerto Ordaz. **Primer Vocal: Dra. Isabella Feo La Cruz**, Médico Internista y Endocrinóloga, egresada del postgrado de la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, Valencia, Venezuela. Actualmente es docente del Postgrado de Endocrinología de esta institución, además es la Presidenta del Capítulo Central de la SVEM. **Segundo Vocal: Dr. Anselmo Palacios**, médico Internista, Endocrinólogo y Andrólogo. Adjunto del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad, ex presidente de SVEM. **Tercer Vocal: Dra. Imperia Brajkovich**, Médico Internista y Endocrinóloga, con Fellow en Diabetes Clínica en el Centro Joslin, USA. Profesor titular jubilada de Medicina Interna de la escuela Luis Razetti. Ex jefe de cátedra de Medicina Interna, ex presidente de AVESO y de SVEM.

La prioridad de esta nueva Junta Directiva es mantener la excelencia en la academia. Para esto tenemos un plan de trabajo adaptándonos a los tiempos difíciles que estamos viviendo. Uno de nuestros objetivos es mantener las actividades docentes en pro de favorecer la educación médica continua. Las reuniones inter-hospitalarias, tradición de nuestra Sociedad, se realizarán de manera virtual y presencial, la oficina de la Sociedad estará abierta para todos aquellos que quieran compartir la discusión e interactuar con los diferentes colegas y miembros de la Sociedad, y se hará simultáneamente on line para que todos aquellos miembros de la SVEM y médicos interesados en esta actividad, la puedan disfrutar y aprovechar desde donde se encuentren; además, esta actividad quedará

Artículo recibido en: Octubre 2021. Aceptado para publicación en: Noviembre 2021.

Dirigir correspondencia a: Roald Gómez Pérez. Email: roaldg52@gmail.com

grabada en el canal de YouTube de la Sociedad para ser vista de manera asincrónica. De igual manera, se continuará estimulando la realización de Consensos Nacionales de diferentes patologías; para ello sería muy interesante contar con Pautas de Diagnóstico y Tratamiento de los diferentes Servicios de Endocrinología del País, las cuales se podrían publicar en nuestra Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo como Trabajos Especiales; es nuestro deseo seguir apoyando la periodicidad y calidad de la revista ya que se trata del órgano oficial de divulgación científica de la SVEM.

Se realizarán algunos cursos no conducentes a grado académico avalados por instituciones universitarias nacionales. En este sentido, ya se tiene la experiencia del “Curso Inducción en Diabetes” avalado por la Universidad de Los Andes y por La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), el cual está montado en las redes. La idea es estimular a los diferentes postgrados y servicios de endocrinología a realizar cursos para nutrir y mejorar la formación de la población médica de nuestro país, en esta área de la medicina.

Otra de nuestra prioridades es mantener a los capítulos de la SVEM activos; en tal sentido, nuestra propuesta es que cada capítulo realice un simposio, en la medida de lo posible pudiera ser de modalidad dual, presencial y online, de tal manera que no solo sea un simposio para el capítulo, sino que todos los miembros de la Sociedad y médicos afines al tema se puedan nutrir académicamente con esta actividad. La Sociedad estará en contacto con las diferentes casas farmacéuticas con el propósito de que se puedan financiar estas actividades.

Dentro de los lineamientos generales de una sociedad científica está la de mantener un contacto directo con la población general, con el propósito de mantenerlos informados de las diferentes patologías y condiciones clínicas de interés, y sobre todo, con el propósito de hacer prevención de enfermedad, lo cual es un elemento fundamental para la salud colectiva. En este sentido, consideramos necesario abrir nuestras

redes sociales como un canal directo de contacto con nuestros pacientes y la población. Para cumplir este objetivo, la junta entrante de la SVEM, mantendrá las redes activas para la realización de live, podcast y conexión vía zoom. Es de recalcar que para esto necesitamos que nuestros capítulos se activen y trabajen en conjunto con la junta directiva para poder tener mayor alcance en la población.

Con la era de la medicina virtual y la apertura de la comunicación académica online, trataremos de mantener un intercambio científico con otras sociedades internacionales afines, y de esta manera, poder obtener información científica actual de los propios investigadores; además, esta acción nos permitirá tener lazos que puedan nutrir directamente a nuestros postgrados a nivel nacional. Uno de los propósitos es que a través de este puente podamos lograr que nuestros residentes y especialistas jóvenes puedan realizar pasantías en centros endocrinológicos internacionales, además de tratar de conseguir becas para realizar investigación en nuestros centros hospitalarios.

Queremos mantener viva la historia de la Endocrinología en Venezuela, para esto, realizaremos entrevistas vía podcast con nuestros profesores y maestros quienes nos enriquecerán con sus experiencias a lo largo de su formación y su trayectoria. Es de resaltar que es propósito de esta junta convocar y aperturar un Consejo Consultivo con todos los ex presidentes de la sociedad, el cual consideramos, debe ser encabezado por nuestros vocales el Dr. Anselmo Palacios y la Dra. Imperia Brajkovich, quienes son ex presidentes de la SVEM. El fin de este consejo sería orientar y avalar las decisiones tomadas por la Junta Directiva de la Sociedad.

Agradecemos a todos los miembros que nos dieron su confianza y nos eligieron como la Junta Directiva de la SVEM, periodo 2021-2023, de la mano de nuestro Señor Padre confiamos en cumplir adecuadamente con nuestras funciones.

Trabajaremos para ustedes y con ustedes.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: ACTUALIZACIÓN ETIOLÓGICA, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Yajaira Briceño, Mariela Paoli

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 118-137

RESUMEN

La Pubertad Precoz Central (PPC) es una causa frecuente de consulta en endocrinología pediátrica, implica la aparición de caracteres sexuales secundarios en la niña antes de los 8 años y en el varón antes de los 9 años de edad, es debida a una activación del eje Hipotálamo-Hipófisis- Gonadal (HHG). El mecanismo exacto que desencadena los cambios hormonales que intervienen en el inicio de la pubertad, tanto normal como alterada, continúa siendo desconocido; actualmente se están implicando la activación de kisperctina y mutaciones genéticas. La principal etiología de la PPC es idiopática en aproximadamente 90% de las niñas, en el varón es de aproximadamente 25-60%, por lo que se debe descartar etiología orgánica. El diagnóstico se hace con la aparición de signos puberales precoces, la aceleración de la velocidad de crecimiento, y desde el punto de vista paraclínico, por elevación de la hormona Luteinizante, avance de la edad ósea y ultrasonido pélvico donde se aprecia el aumento del diámetro longitudinal del útero, la presencia de línea endometrial y aumento del volumen ovárico. La Prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) continúa siendo el “gold estándar” para el diagnóstico. Los análogos de GnRH son el tratamiento más seguro; hay nuevas moléculas de depósito de 6 y de 12 meses que son eficaces para garantizar continuidad del tratamiento, con mínimos efectos colaterales. Se están realizando estudios para evaluar otras terapias, pero sin resultados concluyentes. En este artículo se presenta una amplia revisión de todos estos aspectos.

Palabras claves: Pubertad precoz central; hormona Luteinizante; análogos de GnRH.

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: ETIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC UPDATE

ABSTRACT

Central Precocious Puberty (CPP) is a frequent cause of consultation in pediatric endocrinology, it implies the appearance of secondary sexual characteristics in girls before 8 years of age and in men before 9 years of age; it is due to an activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis (HHG). The exact mechanism that triggers the hormonal changes involved in the onset of puberty, both normal and impaired, remains unknown; kisperctin activation and genetic mutations are currently being implicated. The main etiology of CPP is idiopathic in approximately 90% of girls, in males it is approximately 25-60%, in which organic etiology must be ruled out. The diagnosis is made with the appearance of early pubertal signs, the acceleration of the growth rate, and from the paraclinical point of view, with the elevation of the Luteinizing hormone, advancing bone age and an increase in the longitudinal diameter of the uterus, the presence of endometrial line and increased ovarian volume, on ultrasound. The Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Stimulation Test continues to be the “gold standard” for diagnosis. GnRH analogs are the safest treatment, there are new 6-month and 12-month depot molecules that are effective to ensure continuity of treatment, with minimal side effects. Studies are underway to evaluate other therapies, but without conclusive results. This article presents a comprehensive review of all these aspects.

Key words: Central precocious puberty; Luteinizing hormone, GnRH analogs

Artículo recibido en: Marzo 2021. Aceptado para publicación en: Octubre 2021.

Dirigir correspondencia a: Yajaira Briceño. Email: jmendoya@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El mecanismo fisiopatológico por el cual se desencadena la pubertad aún no está completamente esclarecido, son varias las teorías que tratan de explicar el evento fisiológico desencadenante. En cuanto a la etiología de la Pubertad Precoz Central, definida como la aparición de caracteres sexuales secundarios en la niña antes de los 8 años y en el varón antes de los 9 años de edad, actualmente, además de los factores nutricionales, ambientales y disruptores endocrinos, se está implicando una serie de genes, así como la activación de la kisspeptina. En vista que esta es una de las causas más frecuentes de consulta en endocrinología pediátrica se hace esta revisión que está enfocada en los aspectos más relevantes en la actualidad sobre la etiología, el diagnóstico, el tratamiento y las posibles complicaciones de la terapia en la PPC¹⁻⁴.

FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD

Existen múltiples factores asociados al inicio de la pubertad, se describirán los procesos neuronales, moleculares y celulares implicados.

Regulación Transináptica:

Desde hace varias décadas, se ha propuesto que el fenómeno final que pone en marcha la pubertad es el aumento en la secreción y la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las neuronas hipotálamicas productoras de la misma. Existen dos tipos de aferencias en las neuronas productoras de GnRH, por un lado están las estimuladoras, que secretan aminoácidos excitatorios y el péptido Kiss, y por el otro, las aferencias inhibitorias de neuronas GABAérgicas y las liberadoras de péptidos opioides^{1,2}. Al inicio de la pubertad, aumenta el tono del glutamato, excitatorio, y disminuye la secreción de ácido gamma amino butírico (GABA), inhibitorio, en el hipotálamo, sin haber un consenso sobre cual evento es el primero en ocurrir³.

Estudios realizados en ratas hembras al inicio de la pubertad, han demostrado un aumento

de los niveles de la glutamato deshidrogenasa, enzima que cataliza la síntesis de glutamato, y una disminución de la glutamina sintetasa, que convierte el glutamato en glutamina. Estas modificaciones se acompañan de un aumento de la capacidad del hipotálamo de liberar glutamato. En los roedores, la reducción en el control inhibitorio GABAérgico se acompaña de la disminución del tono inhibitorio de los péptidos opioides sobre las neuronas GnRH^{4,6}.

Regulación mediada por Glía:

La secreción de GnRH ocurre en la eminencia media; en este órgano los axones de las neuronas GnRH se dirigen hacia el endotelio fenestrado, presentando interacciones estructurales y funcionales con las células astrocitarias y endimogliales, estas últimas conocidas como tanicitos, los cuales envían prolongaciones que sostienen al axón y secretan múltiples moléculas que controlan la liberación de GnRH. En la capa intermedia de la eminencia media, las células endimogliales forman estructuras similares a canalículos que contribuyen a dirigir la prolongación axonal hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisiario. En la etapa prepuberal a nivel de la terminal nerviosa, los tanicitos envían prolongaciones que funcionan como una barrera entre la neurona y el endotelio fenestrado. Cuando ocurre el pico de GnRH, el tanicito sufre cambios morfológicos que permiten un contacto directo entre la terminal nerviosa y el endotelio⁶⁻⁸.

Entre las moléculas implicadas en la interacción glía-neurona, están los factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), que estimula la secreción de GnRH, el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb), asociado a la diferenciación y supervivencia neuronal, y los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), como el factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y la neuregulina (NRG). En resumen, el inicio de la pubertad es el resultado de un proceso de activación de las neuronas productoras de GnRH que implica la interacción bioquímica y morfológica con subpoblaciones neuronales y gliales, a través de estímulos inhibitorios y excitatorios transinápticos,

moléculas de adhesión, factores de transcripción, derivados lipídicos y factores de crecimiento^{9,10}.

Regulación neuroendocrina:

leptina, kisspeptina y hormonas esteroideas:

Leptina: La leptina juega un papel importante en el inicio de la pubertad, es producida en el tejido adiposo; condiciones de deficiencia o exceso de leptina (obesidad mórbida) a menudo se asocian con retraso o avance en la pubertad, respectivamente¹¹. La maduración sexual sólo ocurre cuando hay suficiente energía almacenada para permitir la reproducción. La leptina, un importante indicador del estado metabólico, desencadena mecanismos centrales relacionados con la pubertad. No se ha encontrado expresión de receptores de leptina en las neuronas GnRH sugiriendo que intervienen otras vías de señalización en la relación energía acumulada y pubertad¹². En un contexto experimental, la evidencia ha sugerido que la leptina es modulador positivo de las neuronas Kiss1; así, su deficiencia suprime la expresión de Kiss1 en el hipotálamo de roedores y ovejas^{11,12}, mientras que la administración de leptina activa las neuronas kisspeptina y / o aumenta la expresión de Kiss1 en diferentes especies y líneas celulares^{13,14}. Además, la expresión del gen que codifica el receptor de leptina ha sido documentado en una fracción de la kisspeptina en neuronas del núcleo arcuato en ratones y ovejas^{12,14}. Sin embargo, si la leptina modula las neuronas Kiss1 directamente o indirectamente ha sido objeto de intenso debate; la mayoría de los hallazgos sugieren un modo de acción de predominancia indirecta en el que las vías de señalización intermediarias jugarían un papel relevante, entre ellas, las vías neuronales que se originan a partir del núcleo ventral pre-mamilar (PMV) y otras que utilizan óxido nítrico como transmisor principal¹⁵. Se ha demostrado que la secreción pulsátil de gonadotropina coexpresa los neuropéptidos, neuroquinina-B (NKB) y dinorfina (Dyn), que aparentemente operan como co-reguladores de las neuronas kisspeptina y eventuales moduladores del inicio de la pubertad¹⁶.

Kisspeptina: El vínculo entre el estado metabólico y el comienzo de la pubertad fue durante

años motivo de estudio en la regulación del eje hipotálamo hipofisario. La búsqueda de la relación entre el aumento de los niveles de leptina y la liberación pulsátil de GnRH en la pubertad llevó al descubrimiento de la kisspeptina o Kiss-1. La kisspeptina es una proteína de 145 aminoácidos, codificada por el gen *KISS1* (Kiss1 en animales). Su clivaje proteolítico origina péptidos de 54, 14, 13 o 10 aminoácidos (Kp54, Kp-14, Kp-13 o Kp-10). La Kp-54 se encontró por primera vez en una línea celular de melanoma y recibió el nombre de metastina por sus propiedades inhibitorias del crecimiento metastático. Posteriormente, las kisspeptinas fueron identificadas en placenta, páncreas, sistema cardiovascular e hipotálamo, donde se observó su importancia en la regulación del eje gonadotropo. Se ha observado en el ratón que el 40% de las células del núcleo arcuato coexpresan RNAm del Kiss-1 y el RNAm del receptor de leptina. Además, en el ratón deficiente de leptina (*ob/ob*) los niveles del RNAm de *KISS-1* en el núcleo arcuato son menores que en el ratón silvestre y aumentan con la administración de leptina^{12,17-21}.

En los primates, los cuerpos celulares de las neuronas kisspeptina se encuentran principalmente en el núcleo arcuato o infundibular. En ratas hembras jóvenes, la inyección central de kisspeptina adelanta la pubertad. En monos de ambos géneros, la administración de kisspeptina provoca la liberación de GnRH. A su vez, la Kp-10 administrada de manera central o periférica en monos machos jóvenes castrados, aumenta los niveles circulantes de LH y este incremento desaparece cuando se realiza un tratamiento previo con un antagonista del receptor de GnRH. Se ha demostrado que la kisspeptina es estimuladora de la liberación de gonadotropinas en otros mamíferos, incluyendo al hombre, siendo considerada en la actualidad la estimuladora más potente del eje GnRH²²⁻²⁷.

La mayoría de las neuronas GnRH expresan el receptor de kisspeptina (*KISS1R*); es un receptor de 398 aminoácidos, se expresa también en hipotálamo, hipófisis, placenta y páncreas. Es un receptor acoplado a proteína G con vías de

señalización en las que participan la fosfolipasa C, el inositol trifosfato, el ácido araquidónico y las proteínas activadoras de la mitosis (MAP kinasas). La cantidad de ARNm de KiSS1 y de su receptor, aumenta en el hipotálamo del humano en el momento de la pubertad sugiriendo que el incremento de la señalización contribuye a la activación puberal de la secreción de GnRH. También un mayor número de contactos entre las neuronas KiSS-1 y las GnRH podría intervenir en el desencadenamiento de la pubertad. A su vez, se ha observado que las neuronas KiSS-1 expresan receptores de GnRH y que la GnRH inhibe la secreción de KiSS1, sugiriendo un retrocontrol negativo de GnRH sobre KiSS1²⁸⁻³¹.

Los ratones de ambos sexos con alteración en la expresión de Kiss1 o de su receptor, presentan hipogonadismo hipogonadotropo. En humanos, las mutaciones del receptor de kisspeptina provocan pérdida de la función del receptor que se manifiesta en la clínica con niveles plasmáticos bajos de gonadotropinas y de hormonas sexuales, gónadas no desarrolladas, infertilidad, y en el caso de los hombres, criptorquidia y micropene. Se han descrito varios casos de pubertad precoz central con mutaciones activantes de KISS1 y se ha registrado un solo caso de mutación activante del receptor³²⁻³⁵.

La kisspeptina parece ser el estímulo más potente de la síntesis de GnRH descubierto hasta la fecha. Las neuronas kisspeptina participan en las vías hipotalámicas que median las influencias del desarrollo, la nutrición, el metabolismo y el medio ambiente sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal²⁸⁻³⁵.

Guerra y cols. en su metaanálisis corroboran el papel de la kisspeptina en la PPC, ellos evaluaron 11 estudios que incluyeron 316 pacientes con PPC y 251 controles. Los niveles más altos de kisspeptina fueron encontrados en los grupos de PPC (DME 1,53; IC 95% = 0,56-2,51) que en los grupos control, lo que indica una correlación positiva entre la elevación en la concentración de kisspeptina y la edad en el grupo de pacientes con PPC³⁶.

Esteroides sexuales: Las hormonas esteroideas cumplen una función reguladora al estimular la síntesis de diversos receptores, neurohormonas y otras sustancias en hipotálamo e hipófisis. Se ha demostrado en el cerebro de ratón adulto que las neuronas KiSS-1 presentan receptores de estrógenos y que los niveles de ARNm de KiSS-1 pueden ser modulados mediante la administración de estos esteroides sexuales³⁵.

Las hormonas esteroideas desempeñan una función reguladora en la relación endotelio hipotalámico y tunicitos al estimular la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa. Su producto, el óxido nítrico, activa la enzima ciclooxigenasa presente en los tunicitos, con la consecuente producción de PGE2³⁶⁻³⁹.

El mecanismo involucrado en el inicio de la liberación pulsátil de GnRH sigue sin ser comprendido en su totalidad, asimismo, se desconocen los determinantes para el comienzo más temprano de la pubertad en las mujeres en comparación con los hombres. De gran importancia son los descubrimientos del efecto de las mutaciones en la compleja red de modulación de las neuronas GnRH. La alteración de ligandos o receptores que median la interacción interglial o glía-neurona están asociados al retardo o comienzo precoz de la pubertad^{4,40}.

Por otra parte, en el conocimiento más profundo de la neuroregulación de la pubertad, resulta de interés el avance notable en la comprensión de la influencia de mecanismos epigenéticos, esto es, cambios en la expresión de distintos genes no debidos a cambios de la secuencia de nucleótidos de un gen. Los principales mecanismos epigenéticos conocidos que puedan afectar al normal desarrollo puberal son: a) modificaciones químicas del ADN vía metilación e hidroximetilación; b) modificaciones postranscripcionales de las cuatro histonas que conforman la parte proteica del nucleosoma, la unidad central de la cromatina; c) a través del ARN no codificante tanto microARNs como zonas intergénicas no codificantes más grandes (lincRNAs)⁴¹.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Definición: Se define como el desarrollo de las características sexuales antes de los ocho años de edad en las niñas y de los nueve años en los niños. Cuando el inicio de la pubertad se debe a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, se le llama "pubertad precoz central". A pesar de que ha habido cambios seculares en el inicio de la pubertad con el paso de los años, la definición no se ha modificado. La PPC es una patología rara, que se presenta aproximadamente en 1:5.000 a 1:10.000 niños⁴²⁻⁴⁵.

Etiología: Aproximadamente el 90% de las niñas y el 25 a 60% de los niños con PPC tienen una causa idiopática. En un estudio de cohorte de 176 niños con lesiones hipotálamo-hipofisarias, los trastornos endocrinos fueron diagnosticados antes de cualquier síntoma neurológico en 2/3 de los individuos afectados, de los cuales, 20% se presentaron con PPC^{46,47}. Se piensa que la transición de un ambiente pobre en nutrición a uno de exceso nutricional puede desencadenar la pubertad en algunos niños, evento descrito en niños adoptados. Una historia familiar de PPC es otro factor de riesgo⁴⁸.

La identificación de causas monogénicas de PPC es una de las áreas más interesantes dentro de la endocrinología pediátrica. Hasta ahora, se han identificado mutaciones en cuatro genes distintos en pacientes y familias con historia de PPC. Naturalmente, se espera que este número aumente; la secuenciación y los estudios genéticos se llevan a cabo en individuos afectados, lo que resulta en un número decreciente de casos "idiopáticos". Las mutaciones de ganancia de función se han descrito tanto en el gen de kisspeptina como de su receptor, KISS1R. En los casos descritos, los pacientes fueron heterocigotos, lo que se corresponde con el patrón autosómico dominante observado en la PPC Familiar. Sin embargo, las mutaciones de Kisspeptina y KISS1R parecen explicar muy pocos casos de PPC y estudios a gran escala en los niños con esta patología no han podido identificar anomalías en estos genes⁴⁹.

Otra alteración genética relacionada con la PPC es el gen de la proteína Makorin RING-finger 3 (MKRN3). En el estado nativo, MKRN3 parece actuar como un inhibidor de la pubertad. Su expresión es elevada en el núcleo arcuato hipotalámico en ratones prepúberes, disminuye antes de la pubertad y es bajo después de la pubertad, por lo tanto, en contraste con las mutaciones de ganancia de función asociadas con kisspeptina y los genes KISS1R, estas son mutaciones de pérdida de función en MKRN3 que están asociadas con la PPC. Recientemente, defectos en la proteína de este gen MKRN3, ubicado en el cromosoma 15 en la región asociada al síndrome de Prader-Willi (15q11-q13) han sido relacionados con PPC familiar en 5 de 15 familias estudiadas⁵⁰. Es un gen impreso materno que se expresa solo si se transmite desde el padre en un patrón autosómico dominante. La función de este gen no se conoce por completo, pero se considera que desempeña múltiples funciones celulares tales como ubiquitinación de proteínas y unión de ARN y ADN, y puede tener un efecto inhibitorio sobre los factores que estimulan la secreción pulsátil de GnRH en la pubertad⁵⁰⁻⁵².

En un estudio de 20 niños con PPC idiopática que se sometieron a un análisis genético, 8 tenían mutaciones MKRN3 y 1 tenía una mutación de activación KISS, lo que indica que las mutaciones MKRN3 probablemente están involucradas en un porcentaje relativamente elevado de casos "idiopáticos"⁴⁸. En el estudio de Simsek y col⁵³ se describen mutaciones de MKRN3 y evaluaron las posibles variaciones de secuencia de este gen en la madre en 31 participantes de 2 familias (6 participantes fueron diagnosticados con PPC familiar sobre la base de hallazgos hormonales). Seis pacientes diagnosticados de PPC familiar y sus familiares de primer y segundo grado no afectados, incluidos sus abuelos, fueron examinados para variantes del gen MKRN3; encontraron dos mutaciones heterocigotas con cambios de marco que crean un codón de parada prematuro y dan como resultado una proteína truncada, estas mutaciones se describieron en el gen MKRN3 en 2 de los probando con PPC familiar y en algunos de sus familiares.

El homólogo 1 de tipo Delta (DLK1), otro gen impreso expresado por el gen paterno, es el cuarto y el último gen descubierto hasta ahora implicado en la patogénesis de la PPC. Este gen codifica una proteína en el hipotálamo y neuronas que expresan kisspeptina. En la hipófisis, DLK1 parece desempeñar un papel en la diferenciación del tipo de células pituitarias, y se implicó en la génesis de la PPC cuando una familia con 5 niñas afectadas se sometió a un análisis de todo el genoma y se identificó una mutación compleja del mismo; no se detectaron niveles circulantes de DLK1 en estos individuos afectados. Las mutaciones de DLK1 como causa de PPC son raras^{54,55}.

Mientras que el número absoluto de individuos con PPC encontrado para albergar mutaciones en los genes mencionados es pequeño, estos descubrimientos tienen el potencial de producir nuevos y significativos conocimientos sobre la fisiología reproductiva normal con implicaciones más amplias en la salud y la enfermedad⁵⁶.

Se conoce que la prevalencia de PPC es más elevada en algunas razas y se han descrito algunos casos familiares. Así, De Vries y col⁵⁷ observaron una frecuencia del 27,5% de casos familiares de PPC entre todos los diagnosticados de causa idiopática (n = 156), lo que sugiere un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, especialmente en varones.

Otros estudios recientes identificaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) cerca o dentro del gen LIN28B en 6q21 y los SNP en la región intergénica en 9q31.2 que pueden estar asociados con el desarrollo puberal⁵¹. Entre esos SNP, el alelo C en rs314276 (también llamado rs7759938) en LIN28B está altamente asociado con la aparición más temprana del desarrollo de la mama y edad en la menarca, aumento de peso y del índice de masa corporal (IMC) y a menor talla adulta. Un estudio encontró que los genotipos rs314276 y rs221634 se asociaron significativamente con las niñas con PPC⁵⁸. Por lo tanto, LIN28B puede estar involucrado en desarrollo puberal y es un gen candidato para estudiar PPC. Sin embargo, hasta la fecha, pocos estudios han dilucidado la asociación entre el gen LIN28B y PPC⁵⁹.

Se piensa que el inicio de la pubertad es el resultado de una disminución de factores que inhiben la liberación de GnRH combinado con un aumento de los factores estimulantes. Estudios humanos y animales indicaron recientemente que MKRN3 es un componente represivo del control de la pubertad humana y representa una nueva vía de la regulación puberal. La asociación reciente de un defecto genómico complejo en DLK1 con PPC familiar no sindrómica, sugiere fuertemente un papel de la impronta genómica en la regulación del tiempo de la pubertad humana⁶⁰.

Entre las causas orgánicas se describen los hamartomas hipotalámicos (HH), hidrocefalia, tumores, infecciones, defectos congénitos, isquemia, radiación y lesión cerebral. Los HH son lesiones congénitas no neoplásicas raras, constituyen la causa orgánica más común de PPC en niños y niñas, y se encuentran predominantemente en la base del hipotálamo donde se desarrollan como una excrecencia del suelo del tercer ventrículo. Su incidencia no está bien documentada, con valores que van del 14% al 58%⁶¹.

DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ

Ante un paciente con sospecha clínica de pubertad precoz, debido a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños, que respetan la misma secuencia de aparición de una pubertad fisiológica (telarquia, pubarquia, menarquia) además de aceleración de la velocidad de crecimiento (> pc 90) y de la edad ósea, se impone la realización de pruebas complementarias. Las determinaciones de gonadotropinas (FSH y LH) basales y tras estímulo con GnRH (100 µg/m² EV), son las herramientas primordiales para el diagnóstico de una pubertad precoz⁶². Esta prueba de estimulación de GnRH se realiza siempre entre las ocho y las 10 am, utilizando 100 µg de GnRH (Relisorm L®, gonadorelina ®) administrados iv en el tiempo cero, y se extraen muestras de sangre y a los 0, 30, 60,90 min después de la administración de GnRH para las mediciones de LH y FSH en suero⁶³. Las determinaciones de estradiol y testosterona basales son poco sensibles y se considera que el valor de

Estradiol mayor de 15 pg/mL es sugestivo de inicio puberal y en el varón un valor de testosterona total mayor a 27 ng/dL sugieren igualmente inicio de la pubertad⁶⁴.

En la PPC se deberá demostrar la existencia de una activación del gonadostato que determina una elevación de los esteroides gonadales. El test de GnRH es la prueba de oro, aunque existe controversia sobre el punto de corte de LH post-estímulo a partir del cual se considera diagnóstico de pubertad precoz y no existe un consenso en la comunidad científica al respecto, ya que existe variabilidad entre los distintos estudios, probablemente mediada por factores étnicos, diferencias en el tamaño muestral, así como por el método de laboratorio utilizado. En general, a partir de los 2 años de edad, se considera una activación central de la pubertad cuando la respuesta de LH en la prueba de estimulación con GnRH alcanza un pico mayor a 7 UI/L y es superior al pico de FSH; según los estudios oscilaría este punto de corte entre 5 UI/L y 8 UI/L en función del método utilizado para determinar los niveles de LH. En la primera infancia, los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales (testosterona y estradiol) deben ser siempre interpretados con cautela debido a que pueden estar elevados por la minipubertad fisiológica y por ello para niños menores de 2 años el punto de corte de LH se establece en 10 UI/L⁶⁵⁻⁶⁷.

Si no se dispone de GnRH, algunos autores proponen el uso de acetato de leuprolide (análogo de GnRH) en presentación acuosa; se administra de forma subcutánea a la dosis de 20 mcg/kg con un máximo de 500 mcg y se realiza la determinación de LH a las 2 horas de manera que un pico superior a 9,7 UI/L sería indicativo de activación central del gonadostato⁶⁷. Para otros autores y bajo este mismo protocolo, la determinación de LH 30 minutos tras la administración del análogo del GnRH es útil para identificar una PPC y niveles por encima de 9,2 UI/L serían indicativos de PPC, mientras que niveles inferiores a 4,9 UI/L indicarían un eje prepuberal; niveles intermedios serían sugestivos de una mínima activación del

gonadostato y en ellos sería necesario realizar un seguimiento clínico⁶⁷.

Recientemente se ha descrito de manera consistente la utilidad de la Hormona Luteinizante (LH) basal por técnicas de tercera generación para el estudio de pacientes con sospecha de PPC. Resende y cols⁶⁸ en el año 2007 establecieron como puntos de corte para diagnóstico de PPC, por método de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), concentraciones $>0,2$ U/L para las niñas y $>0,3$ U/L para los niños. En la literatura consultada, los puntos de corte para LH basal varían desde $>0,1$ U/L a $>1,05$ U/L⁶⁸. En nuestro Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Mérida-Venezuela), en un estudio retrospectivo de 5 años se revisaron 135 historias clínicas y se obtuvo un punto de corte de LH basal $> 0,7$ U/L para diagnóstico de PPC⁶⁴, sin embargo, el punto de corte recomendado por Brito y cols⁶⁹ con un número mucho mayor de sujetos fue $>0,6$ U/L, por lo que éste es el que usamos en nuestro servicio. Es frecuente que se use la relación LH/FSH como un indicador del desarrollo puberal; una relación <1 es característica de la infancia en tanto que una relación >1 es típica de la pubertad⁶⁹.

Parlak y cols⁷⁰ realizaron un estudio cuyo objetivo fue conocer el papel de kisspeptina y neuroquinina B en el diagnóstico de la PPCI y de la telarquia prematura (TP); el grupo de estudio incluyó a 25 niñas con PPCI ($7 \pm 0,8$ años), 35 niñas con TP ($6,8 \pm 0,7$ años) y 30 controles ($6,7 \pm 0,7$ años); los pacientes con un valor de LH post estímulo >5 mUI/ml y una relación edad ósea (EO)/edad cronológica (EC) $> 1,1$ fueron diagnosticados como PPCI, mientras que los casos que no cumplieron con estos criterios fueron diagnosticados como TP. Los valores tanto de kisspeptina como de neuroquinina B fueron más altos en los grupos con PPCI y TP en comparación con los controles ($p < 0,05$). Además, el nivel basal de neuroquinina B fue diferente entre los grupos de PPCI y TP ($p < 0,01$). Un nivel sérico de neuroquinina B de 2,42 ng/ml proporcionó el nivel más apropiado para diferenciar PPCI de TP, con una sensibilidad del 84% y una especificidad

del 77,1%, por lo que lo recomiendan además de la prueba de estimulación con GnRH. Sin embargo, el ensayo debe validarse en cohortes más grandes. Los autores refieren que la neuroquinina B puede afectar la actividad neuronal de GnRH directa e indirectamente y estimular la kisspeptina para iniciar los pulsos de GnRH. El nivel de kisspeptina sérica aumenta a principios de la pubertad y es un parámetro útil en el diagnóstico de PPCI, pero no es útil para diferenciarla de TP. Al respecto, De Vries y cols⁷¹ investigaron el nivel de kisspeptina sérica en 31 niñas con PPCI e informaron niveles significativamente más altos que en niñas prepúberes de la misma edad⁷¹.

Otros estudios investigaron la importancia de los niveles séricos de hormona antimulleriana (AMH) e inhibina B (INHB) como marcadores para la tasa de progresión de la pubertad en niñas con PPC⁷²⁻⁷⁴. La AMH actúa como un freno para la activación de los folículos primordiales y crecimiento del folículo dependiente de FSH (folículos preantrales y antrales); en las niñas sanas, los niveles de AMH permanecen estables desde la niñez hasta temprano en la edad adulta, con una ligera disminución durante el inicio puberal⁷⁵. La INHB es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento-b, es secretada por las células de la granulosa de los primeros folículos antrales y dominantes, presenta niveles bajos o indetectables en la etapa prepuberal mientras que muestra un fuerte aumento a través de las etapas de Tanner I-III. Esto podría indicar más folículos de reclutamiento a medida que progresa la pubertad o folículos que alcanzan una etapa de desarrollo antes de someterse a atresia, o ambos^{76,77}.

En el estudio de Chen y cols⁷⁸ se incluyeron un total de 148 niñas, 65 con TP y 83 con PPC, agrupadas sobre la base de los resultados de las pruebas de estimulación con GnRH. Las niñas con PPC se sometieron a un seguimiento de 6 meses, y se dividieron en 2 subgrupos: el grupo PPC de progresión rápida (n=55) y el de progresión lenta (n=28). Se encontró que las niñas con PPC de progresión rápida mostraron niveles más bajos de AMH y más altos de INHB, y concluyen que su combinación proporciona un método prometedor

para diferenciar la velocidad de progresión de la PPC, sin embargo, valores óptimos de corte de AMH y INHB de las niñas necesitan ser estudiados. Por ahora, la prueba de estimulación con GnRH y la supervisión clínica cuidadosa son todavía necesarias para la toma de decisiones con respecto al diagnóstico y tratamiento de la PPC, aunque este estudio demostró que la combinación de AMH y INHB produjo mayor sensibilidad y especificidad, en comparación con los niveles de gonadotropinas de las pruebas de estimulación con GnRH. Más importante, la AMH y la INHB reflejan el estado fisiológico de los ovarios en comparación con la secreción suprafisiológica de gonadotropinas tras la estimulación con GnRH, por lo tanto, serían biomarcadores prometedores para predecir la progresión puberal⁷⁸. En las niñas peripúberes, los cambios en las concentraciones de AMH e INHB podrían reflejar alteraciones en la tasa de reclutamiento de folículos ováricos y actividad folicular, respectivamente⁷⁴.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

En el análisis clínico de los trastornos de la pubertad, el estudio de la edad ósea (EO) tiene un papel importante. En la PPC la exposición prematura y constante a las hormonas sexuales acelera la tasa de maduración ósea de tal manera que la EO está generalmente avanzada con respecto a su edad cronológica (EC). De hecho, la evaluación de la EO en el momento del diagnóstico ayuda a diferenciar entre el paciente con PPC rápidamente progresiva y variantes lentas; el adelanto de la EO en las formas rápidamente progresivas es mayor de 2 DE con respecto a la EC, mientras que en las lentamente progresivas es solo de 1 a 2 DE^{16,79}.

La ecografía pélvica permite evaluar las dimensiones ováricas y uterinas, la relación cuerpo-cérvix y el engrosamiento endometrial. Una longitud uterina > 4 cm tiene una sensibilidad del 68% y una especificidad del 100% para inicio de la pubertad, aunque otros autores tienen un punto de corte entre 3 y 3,6 cm. La presencia de línea endometrial refleja estímulo estrogénico con una especificidad del 100% y una sensibilidad entre 42 y 87%. Un volumen ovárico mayor de 1,5

ml tiene una sensibilidad y especificidad del 100% y se puede demostrar actividad ovárica cuando los folículos tienen un diámetro menor de 9 mm⁸⁰.

En relación a la necesidad de realizar estudios imagenológicos en pacientes con PPC, existen nuevos criterios. Basados en estudios donde se demuestra que la prevalencia de anomalías del sistema nervioso central (SNC) en niños puede ser tan alta como 40-75%, se recomienda que a todos los niños con PPC se les realice RMN cerebral. Sin embargo, la prevalencia de las anomalías del SNC en las niñas es mucho más baja, variando entre 0 y 27% entre diferentes estudios y disminuye con el aumento de la edad⁸⁰. Con base en estos datos y a la luz de las discusiones sobre la edad decreciente de la pubertad normal, es difícil de justificar RMN cerebral de rutina en todas las niñas que se presentan con la pubertad entre los 6 y 8 años. Se ha sugerido que las niñas con PPC deberían tener una resonancia magnética cerebral solo si son menores de 6 años de edad, o, aunque sean mayores, si presentan hallazgos clínicos que indiquen la posibilidad de una lesión intracraneal, ya que las RMN cerebrales son costosas así como los riesgos de la sedación IV que a menudo se necesita en los niños; en los pocos casos con lesión cerebral en las niñas, los estudios reportan que el hamartoma hipotalámico es el más frecuente, y casi exclusivamente encontrado en niñas con PPC diagnosticada antes de los 6 años de edad^{81,82}.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es detener la progresión de los caracteres sexuales secundarios y preservar la estatura final. En el año 1986 se realizó el primer estudio donde se usaron análogos de GnRH (aGnRH) para el tratamiento de PPC, y desde entonces, éste ha sido el estándar de atención en los niños con PPC progresiva. Los aGnRH disminuyen las gonadotropinas, el estradiol, la velocidad de crecimiento y el avance esquelético⁸³. Los aGnRH derivan de una sustitución química en la posición 6 y 10 de la molécula nativa de GnRH, lo que aumenta su resistencia a la degradación enzimática y su afinidad por el receptor pituitario de GnRH, conduciendo a una desensibilización del receptor y, finalmente, a la inhibición en la

secreción de gonadotropinas y regreso de los esteroides sexuales a niveles prepuberales⁸³⁻⁸⁵. Se dispone de diferentes principios activos y formulaciones que se pueden detallar en la tabla 1⁸⁶.

Se ha observado que los niños con PPC que reciben tratamiento antes de los 6 años de edad tienen las mayores ganancias en estatura adulta, mientras que los tratados entre los 6 y los 8 años tienen una respuesta variable y moderada. Según algunos autores, no hay beneficios del tratamiento en términos de estatura en hembras que tienen ≥ 8 años y en varones ≥ 9 años⁵⁵. Al respecto, el Grupo de Consenso de terapia con aGnRH recomendó que la decisión de tratamiento en niñas con PPC de inicio después de los 6 años, debe ser individualizada, pero esa terapia debe considerarse en todos los varones con PPC antes de los 9 años con evidencia de compromiso de estatura^{56,86}.

Los aGnRH producen detención del avance de los caracteres sexuales secundarios rápidamente, y el crecimiento lineal disminuye gradualmente a un ritmo que es normal para un niño prepúber (~ 5 cm/año) durante el primer año de tratamiento, a veces una mayor desaceleración sucede en los años siguientes. La maduración ósea también se ralentiza a partir de los 6 meses de tratamiento, promediando 0,5 por año. Como resultado de la progresiva normalización de la EO y un crecimiento lineal continuo, el tratamiento proporciona aumento en la talla adulta pronosticada a pesar de la disminución de la velocidad de crecimiento, aunque es difícil predecir con precisión el efecto del tratamiento con aGnRH en el aumento de estatura de estos pacientes⁸³. El tratamiento se considera exitoso si se detiene la progresión puberal y si la velocidad de crecimiento y la velocidad de maduración esquelética se ralentizan⁵⁵. Se menciona que los pacientes que interrumpen el tratamiento tempranamente, podrían tener un peor resultado en talla que aquellos que completaron el tratamiento. Es de hacer notar que valores de estatura pronosticados obtenidos durante el tratamiento a menudo sobreestiman la talla, en comparación con la estatura adulta eventualmente lograda por el paciente⁸⁷.

Tabla I. Características de los diferentes análogos de hormona liberadora de gonadotropinas

	Acción rápida	Forma depot mensual	Forma depot trimestral	Forma depot semestral	Implante para 12 meses
Frecuencia de administración	Intranasal 2-4 veces/día Subcutánea 1 vez/día	Cada 28 días Intramuscular	Cada 90 días Intramuscular	Cada 24 semanas Intramuscular	Una vez al año
Pico de concentración	10-45 min	4 horas	4-8 horas		1 mes
Inicio de acción	2-4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Ventajas	Rapidez de acción	Dosis y eficacia muy estudiadas	Menos inyecciones y mayor cumplimiento	Mas confort y mejora cumplimiento	No necesita inyecciones
Desventajas	Múltiples inyecciones diarias que complican el cumplimiento	Inyección dolorosa. Problemas de cumplimiento	Inyección muy dolorosa	Inyección muy dolorosa	Requiere un procedimiento quirúrgico para la instalación y retirada del dispositivo
Tipos y dosis	Nafarelina nasal 800 µg/12 h Buserelina nasal 40 µg /kg/día Buserelina sc 1200-1800 µg/día Leuprolida sc 50 µg/kg/día Deslorelinea sc 4-8 µg/kg/día Histrelina sc 8-10 µg/kg/día Triptorelina sc 20-40 µg/kg/día	Goserelina im 3,6 mg Leuprolida im 3,75, 7,5, 15 mg Triptorelina im 3,75 mg	Leuprolida im 11,25 mg Triptorelina im 11,25 mg	Triptorelina im 22,5 mg Leuprolide sc 45 mg	Histrelina en implante anual de 50 mg

Adaptado de Carel y col⁸⁶.

El avance de la EO y la predicción de talla final adulta (PTFA) son determinantes en la toma de decisiones con respecto al tratamiento con aGnRH en pacientes con PPC. Al respecto, Adán y col⁸⁸ utilizaron como criterios para indicar tratamiento una PTFA en niñas <155 cm y/o una relación pico de LH/FSH > 0,6; todos los pacientes tenían PPC, pero el grupo de tratamiento tenía mayor desarrollo de mamas, mayor avance de EO y mayores concentraciones plasmáticas de estradiol que el grupo restante sin tratamiento; el grupo tratado logró una estatura adulta de 159,5 cm, 3 cm más alto que la estatura pronosticada (156 cm),

mientras que los pacientes no tratados alcanzaron una estatura adulta de 162,7 cm, esto es 1,4 cm menos de la estatura pronosticada de 164,1 cm. Del mismo modo, Léger y col⁸⁹ tomaron la decisión de tratamiento basada en EO y picos de LH; decidieron no dar tratamiento en aquellos con EO avanzada en menos de 2 años y pico de LH <6 mUI/mL en la evaluación inicial, sin embargo, decidieron comenzar el tratamiento en niñas cuyo PTAF disminuyó durante el seguimiento, y fueron capaces de lograr una estatura final mejor que la estatura adulta pronosticada.

La edad media para la interrupción del tratamiento con aGnRH en niñas con PPC varía de 9,4 a 12,7 años, promediando alrededor de los 11 años de edad y EO desde 11,9 a 13,6 años, con un promedio de 12,5 años; mientras más avanzada sea la EO al suspender el análogo, menor será la ganancia ulterior de estatura⁸⁰. Sin embargo, la edad óptima de suspender tratamiento es controversial y solo puede ser resuelta con un ensayo controlado aleatorizado de niñas entre la edad "temprana" y "tardía" al momento de la interrupción de tratamiento, lo cual es difícil de realizar ya que los pacientes y los padres prefieren dejar de tratar cuando se ha alcanzado una edad en la que sus pares ya han comenzado la pubertad, que generalmente es alrededor de los 11 años de edad⁹⁰.

Varios estudios han sugerido que el grado de supresión bioquímica alcanzado con una dosis de 3 meses es sistemáticamente menor que el observado con la administración mensual de aGnRH, no obstante, la clínica y la respuesta al tratamiento parece ser equivalente, aunque la información comparativa disponible es mínima. La llegada más reciente a la escena de aGnRH inyectables de liberación prolongada, de 6 meses, se ha considerado eficaz y segura en niños con PPC. Un miembro final del arsenal terapéutico es el implante subcutáneo anual de histrelina, el cual permite la liberación sostenida del análogo, y requiere un procedimiento quirúrgico ambulatorio menor para implantación y extracción, generalmente se realiza bajo anestesia local. Una rápida y profunda supresión del eje HHG ocurre un mes después de la colocación^{84,91}.

La supresión del eje HHG con el uso de aGnRH se considera adecuada cuando el pico de LH post GnRH es menor de 2 UI/L. Recientemente se describe que los niveles basales de LH ayudan en el monitoreo de la supresión del eje hipotálamo hipófisis gonadal y podría ser utilizado como una alternativa a la prueba de GnRH. La detención de la progresión puberal, de la aceleración del crecimiento y de la velocidad de maduración esquelética, con un nivel basal de LH de <0,60 UI/L puede indicar supresión exitosa. Por el contrario,

una clínica dudosa y/o un nivel de LH >0,60 UI/L serían indicación para evaluar los niveles de LH después de la estimulación con GnRH, debido a que probablemente no haya supresión adecuada del eje. Usando este enfoque, la mayoría de los pacientes se someterían solo a mínimas pruebas de estimulación hormonal. Cuando el tratamiento falla, la adherencia y el momento de la administración de aGnRH debe evaluarse y si es necesario, aumentar dosis o disminuir el intervalo de dosificación es una opción^{92,93}.

Acetato de Leuprolide: El acetato de leuprolide intramuscular mensual se prescribió casi exclusivamente para el tratamiento de la PPC durante muchos años, sin embargo, el desarrollo de formas más potentes de liberación prolongada de aGnRH han sido un área de investigación en crecimiento, y como se mencionó, varias opciones terapéuticas adicionales están ahora disponibles⁸⁴. Con respecto a la eficacia de la supresión del medicamento usado cada tres meses, un estudio demostró que la gran mayoría de los pacientes mantenía la supresión adecuadamente al cambiar la formulación de LA Depot de 1 a 3 meses (11.25 mg), independientemente de la dosis previa de 1 mes. Los autores establecieron un punto de corte de 4 UI/L para el pico de LH estimulada para evaluar la supresión. El cambio de medicamento del mensual al trimestral disminuye el número de inyecciones, visitas al médico y análisis de sangre, y puede contribuir para aumentar el cumplimiento y la satisfacción del paciente⁹⁴.

En EE.UU. la dosis inicial de acetato de leuprolide de depósito mensual aprobado para uso pediátrico varía de 7,5 a 15 mg y la presentación trimestral varía de 11,25 o 30 mg. En Europa y Asia, la dosificación de leuprolide está estandarizada en 3,75 mg i.m. cada 28 días. La dosificación basada en el peso ya no se recomienda para las formas de depósito de Acetato de leuprolide⁹³.

Recientemente el 1 de mayo de 2020 fue aprobado por la Food and Drug Administración el acetato de leuprolide de 45 mg por vía subcutánea (Fensolvi®) en niños con PPC para ser usado cada seis meses, esta fórmula utiliza un gel polimérico

patentado innovador de liberación prolongada; tecnología que permite la liberación sostenida y constante de leuprolide con los beneficios de la inyección subcutánea, menos dolor, pequeño volumen de la inyección (0,375 ml.) En este estudio se demostró que suprime el pico de LH y el de los esteroides sexuales gonadales a niveles prepúberes en > 85% de los niños, por lo tanto, pueden considerarse efectivo para el tratamiento de niños con PPC⁹⁵.

Triptorelina: La Triptorelina es un tratamiento establecido para la PPC como formulaciones de 1 y 3 meses. La dosis mensual de 3,75 mg es la que reúne mayor experiencia⁹⁶. Con respecto al tratamiento de la formulación de Triptorelina de 11,25 mg de liberación prolongada cada 3 meses para la pubertad precoz central, en el metanálisis de Durand y col⁹⁶ que incluyó 5 estudios y un total de 153 niños (13 niños y 140 niñas), se obtuvo que la proporción con una respuesta pico de LH suprimida (≤ 3 UI/L) para la prueba de GnRH fue del 87,6% (IC del 95%: 81,3-92,4, $p < 0,0001$) y 92,8% (IC 95%: 87,5-96,4, $p < 0,0001$) a los 3 y 6 meses, respectivamente. El pico de FSH (≤ 3 UI/L), de Estradiol (≤ 20 pmol/L) y de Testosterona (≤ 30 ng/dL), se suprimieron en el 86,7%, 97,1% y 72,7% de niños a los 3 meses, respectivamente. Seis meses después de iniciar el tratamiento, el desarrollo puberal se enlenteció en la mayoría de los pacientes y en algunos revirtió. El peso y el IMC de los niños aumentaron en todos los momentos de la evaluación, que era lo que se esperaba. Los autores concluyen que la formulación de Triptorelina de 11,25 mg cada 3 meses es eficaz para suprimir el pico de LH y otras hormonas gonadales, y en la desaceleración de la progresión de PPC en niños⁹⁶.

Menos experiencia se tiene con la nueva formulación de Pamoato de Triptorelina de 22,5 mg cada 6 meses, la cual está aprobada para la terapia del cáncer de próstata, y desde el año 2017 también fue aprobada para el tratamiento de PPC. El primer estudio en pacientes con PPC con el objetivo de evaluar la eficacia en la supresión de la LH a los niveles pre-puberales en el sexto mes del tratamiento, fue un estudio internacional

no comparativo de fase III de 48 semanas, con participación de 18 centros médicos en Estados Unidos, Chile y México. Se incluyeron 44 pacientes sin tratamiento previo (39 niñas y 5 niños), la edad de comenzar el tratamiento para las niñas fue 2–8 años y para niños 2–9 años, con un avance de la edad ósea mayor ≥ 1 año. La Triptorelina se administró IM dos veces en un intervalo de 24 semanas. Se reportó que 41 pacientes (93,2%) presentaron niveles pre-puberales de LH (LH estimulada ≤ 5 UI/L) al mes 6 y se mantuvo la supresión de LH hasta el mes 12, sin eventos adversos relacionados con la droga. En conclusión, los resultados de este estudio muestran que la formulación de 22,5 mg de Pamoato de Triptorelina es eficaz en la supresión de la liberación pituitaria de LH y FSH, y en consecuencia de la secreción gonadal de estradiol en niñas y testosterona en niños a niveles pre-puberales, con un efecto favorable sobre la inhibición de la progresión de los signos clínicos de pubertad, además, fue bien tolerado y seguro. La frecuencia semestral tiene la ventaja potencial de mejorar el cumplimiento del tratamiento y mayor confort para los niños con PPC⁸⁴.

Tratamiento combinado aGnRH y hormona de crecimiento (GH): La velocidad de crecimiento en algunos pacientes con PPC disminuye por debajo de lo normal durante la terapia con aGnRH. La velocidad de crecimiento subnormal durante esta terapia puede estar asociado con una disminución de GH y de la secreción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 debido a la supresión de esteroides gonadales. Por lo tanto, algunos estudios han investigado en niñas con PPC y una predicción de talla final muy baja, añadir el tratamiento con GH a los aGnRH, lo que al parecer se asocia con un mejor resultado de estatura. El uso de GH se sugirió cuando se observó una disminución de la velocidad de crecimiento o ninguna mejoría en la predicción de talla adulta en pacientes con PPCI durante la terapia con aGnRH⁹⁷.

Pasquino y col⁹⁸ y Pucarelli y col⁹⁹, mostraron diferencias de alrededor de 6-8 cm de ganancia de altura en las niñas con PPC tratadas con

aGnRH más GH, en comparación con aGnRH solo. En el primer reporte de sus estudios, ambos autores encontraron una ganancia de $7,9 \pm 1,1$ cm en pacientes tratados con GH más aGnRH, calculada entre PTFA pretratamiento ($152,7 \pm 1,7$ cm) y la altura final ($160,6 \pm 1,3$ cm), mientras que en pacientes tratados con aGnRH, la ganancia fue solo de $1,6 \pm 1,2$ cm ($155,5 \pm 1,7$ pretratamiento y $157,1 \pm 2,5$ cm de altura final), una diferencia significativa ($p < 0.001$). Estos mismos autores^{98,99} informaron cuatro años después, con un mayor número de pacientes y un periodo de seguimiento más prolongado, una ganancia de 6 cm más con el tratamiento combinado que el de aGnRH solo; también se debe tener en cuenta que los autores trataron un grupo seleccionado de pacientes, solo aquellos cuya velocidad de crecimiento disminuyó a un valor $<pc25$ para la edad cronológica bajo el tratamiento con aGnRH. Además, la duración del tratamiento en estos estudios fue notablemente más largo que en otros estudios con tratamiento combinado, y la dosis de GH fue mayor. Se llegó a la conclusión de que la verdadera eficacia de la adición de la terapia de GH a aGnRH todavía es cuestionable y recomiendan precaución con respecto a este tratamiento invasivo y costoso, fuera de un entorno de investigación.

Un estudio coreano en 82 niñas con PPCI mostró una ganancia de estatura de aproximadamente 3,8 cm en el grupo con aGnRH, mientras que en el grupo combinado fue 4,7 cm, sin significación estadística entre los dos grupo¹⁰⁰. Liu y cols¹⁰¹ en su metanálisis, evaluaron un total de seis ensayos controlados aleatorizados (ECA; 162 pacientes) y seis ensayos clínicos controlados (ECC; 247 pacientes) e informaron que en comparación con el grupo de terapia con aGnRH, el de terapia combinada logró una estatura final más alta, diferencia promedio de 2,81 cm, y una estatura final de 3,9 cm más en comparación con la estatura pronosticada. Además, refieren que no se observaron efectos adversos graves del tratamiento. Recomiendan una evaluación integral de la tasa de crecimiento del individuo, del cumplimiento del paciente, de los efectos clínicos, de las expectativas individuales de estatura de los pacientes y del costo del tratamiento para la

familia, con el fin de identificar la mejor terapia para los pacientes¹⁰¹. La terapia combinada logró una velocidad de crecimiento más rápida, mayor aumento de estatura, predijo aumento de la estatura adulta sin significativo aumento en la maduración ósea y una mayor estatura final en comparación con la terapia con aGnRH solo. En cuanto a los efectos adversos, en el grupo de terapia combinada se observaron valores de IGF-1 más altos que lo normal y niveles de insulina en ayunas $> 20 \mu\text{U/ml}$, mientras que no se observaron efectos adversos en el grupo de terapia solo con aGnRH, sin embargo, estos efectos se revirtieron después de 2 semanas del retiro de GH. En la mayoría de los estudios incluidos, no hubo aumento significativo del IMC, disfunción tiroidea o disfunción ovárica, ni casos de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ) durante el tratamiento o después de la interrupción. Aunque los datos disponibles mostraron que el grupo de terapia combinada tuvo una mayor tasa de efectos adversos que el grupo de aGnRH solo, estos efectos no fueron severos¹⁰¹.

Algunas situaciones deben ser consideradas al aplicar la terapia de combinación aGnRH y GH para pacientes con PPCI. Primero, la decisión a favor o en contra de usar la combinación de la terapia debe hacerse en base a la disminución de la velocidad de crecimiento, por lo que antes de la decisión, es necesario un período de observación de 6-12 meses de terapia con aGnRH para definir esta velocidad de crecimiento y la evolución de la pubertad, a través del examen clínico, hormonal, ecosonográfico y pruebas radiológicas de maduración ósea¹⁰². En segundo lugar, el cumplimiento del tratamiento también juega un papel importante para su aplicación; la terapia de GH generalmente requiere inyecciones de siete veces por semana y el aGnRH debe administrarse como una inyección mensual, trimestral o semestral durante varios años; si la terapia no se cumple estrictamente, los resultados podrían estar comprometidos¹⁰¹. En tercer lugar, el costo del tratamiento se incrementa de manera importante en la terapia combinada, los estudios estimaron que un promedio de 5 años de la terapia de GH comenzando a la edad de 10 años, corresponde aproximadamente a 35.000\$ por 2,54 cm ganados.

Por lo tanto, la expectativa de obtener una altura final más alta con la expresión completa del potencial genético, debe ser considerada junto con el status económico de los pacientes^{102,103}.

Efectos colaterales del tratamiento con análogos de GnRH: Los efectos del tratamiento con aGnRH sobre el IMC son controvertidos en las niñas con pubertad precoz central (PPC). Yang y col¹⁰⁴ evaluaron en forma retrospectiva los parámetros auxológicos durante la terapia con aGnRH en 77 pacientes con PPC, al inicio a los 12 meses y al final del tratamiento, observando una incidencia de sobrepeso / obesidad (40,3% / 23,4%) muy alta en las niñas. Encontraron que no se registró ningún cambio significativo en el IMC durante el período de tratamiento con aGnRH, sin embargo, cuando se estratifica según el IMC basal, el grupo normal mostró un aumento significativo en la desviación estándar del IMC (SDS), mientras que el grupo con sobrepeso no mostró cambio, pero la talla-SDS fue significativamente mayor en este grupo con sobrepeso que en el grupo de peso normal, lo que explica la diferencia observada en IMC-SDS. Estos resultados en pacientes con PPC sugieren que el retraso de la pubertad inducido por el tratamiento con aGnRH puede tener diferentes efectos sobre el crecimiento lineal según el IMC basal previo al iniciar terapia, en este estudio se subraya la importancia de un estilo de vida saludable¹⁰⁴.

Park y cols¹⁰⁵ compararon el IMC y la resistencia a la insulina durante el primer año de tratamiento con aGnRH para pacientes con PPC. Se incluyeron 83 niñas de 7 a 8,9 años con PPC, y un grupo control de 48 niñas prepúberes, no se detectaron diferencias estadísticas en el Z score del IMC entre los 2 grupos antes del tratamiento. La insulina en ayunas y el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) aumentaron en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento. Este estudio concluyó que las niñas con PPC exhibieron una mayor resistencia a la insulina en comparación con el grupo de control y observaron que durante el tratamiento con aGnRH, las niñas de peso normal mostraron puntuaciones Z de IMC mayores, sin aumento de la resistencia a la insulina; el grupo

con sobrepeso mostró un aumento de la resistencia a la insulina sin cambios significativos del Z del IMC. Se requiere un seguimiento a largo plazo del IMC y los cambios de resistencia a la insulina en pacientes con PPC, el mecanismo por el cual se produce esta respuesta aún no se ha determinado¹⁰⁵.

Faienza y col¹⁰⁶ también evaluaron otros efectos colaterales del tratamiento con aGnRH en los resultados metabólicos, estado óseo y la prevalencia del SOPQ en adolescentes con PPCI. Se registraron 94 niñas con PPCI que tuvieran al menos 2 años después de la menarca y que habían alcanzado la estatura adulta en el momento del estudio, en 56 pacientes previamente tratados con Triptorelina de depósito ($3,4 \pm 0,6$ años) y en 38 sin tratamiento; se evaluaron parámetros auxológicos, perfil de lípidos, evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA-IR); los 2 grupos fueron similares para el IMC y circunferencia de la cintura antes del tratamiento. La prevalencia de obesidad y alteraciones metabólicas (hiperlipidemia, diabetes e hipertensión), que por lo general ocurren entre la tercera y la quinta década de la vida, parece ser el mismo en mujeres tratadas y no tratadas con antecedentes de PPC. El HOMA-IR, la Dehidroepiandrosterona sulfato y $\Delta 4$ -Androstenediona fueron más altos en los sujetos tratados que en los no tratados ($p < 0,001$). Aunque sabemos que el diagnóstico de SOPQ es controvertido en la adolescencia por la presencia de ciclos anovulatorios, elevación transitoria de LH y andrógenos, su prevalencia fue mayor en tratados que en los sujetos no tratados (26 y 10%, respectivamente; $p < 0,04$; odds ratio 3,11). Estos autores encontraron que la terapia con aGnRH se asocia con hiperandrogenismo, aumento en la resistencia a la insulina y mayor prevalencia de SOPQ, pero no con un aumento de IMC o alteraciones en el perfil lipídico¹⁰⁶.

El hiperinsulinismo, resultante de IR, parece jugar un papel importante en la patogénesis del SOPQ, ya que contribuye a una mayor secreción de LH, lo que resulta en una relación LH / FSH aumentada que favorece la anovulación. La insulina promueve la producción de andrógenos por células de la teca ovárica, especialmente $\Delta 4$ -androstenediona,

que se convierte en testosterona en el tejido periférico. El hiperinsulinismo también determina una disminución en los niveles de SHBG, lo que resulta en el aumento de testosterona libre y, en consecuencia, hirsutismo, acné y alopecia. Se han encontrado niveles significativamente elevados de DHEAS y $\Delta 4$ -androstenediona no relacionado con el aumento de peso y un nivel más bajo de SHBG en el grupo de niñas tratadas¹⁰⁷. El desarrollo de signos y síntomas de SOPQ en mujeres con antecedente de PPC tratadas es controvertido, ya que en la literatura los datos son limitados y los criterios utilizados para el diagnóstico de SOPQ no son uniformes entre los estudios. La correlación entre la terapia de aGnRH y el HOMA-IR apoya la hipótesis de que este tratamiento podría promover desarrollo de IR y otras alteraciones endocrinológicas vinculadas a la patogénesis de SOPQ, sin embargo, la correlación real entre PPC, aGnRH y SOPQ todavía no está clara. Estudios multicéntricos incluyendo un mayor número de pacientes son necesarios para aclarar el riesgo de desarrollo de SOPQ e infertilidad en pacientes con PPCI tratados con aGnRH¹⁰⁶.

La terapia con aGnRH parece estar también involucrada en las modificaciones de la composición ósea de pacientes con PPC, aunque estudios previos realizados de densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría de rayos X de energía dual informaron resultados controversiales que pueden ser explicados por la heterogeneidad de las poblaciones. Algunos estudios mostraron valores de DMO no diferentes entre tratados con aGnRH y pacientes no tratados¹⁰⁵. Antoniazzi y cols¹⁰⁷ demostraron que la reducción de la DMO observada durante la terapia con aGnRH fue reversible y prevenible al proporcionar suplementos de calcio desde el comienzo del tratamiento. Faienza y col¹⁰⁶ no encontraron alteraciones en la DMO en los pacientes tratados, y lo atribuyeron a mayor tiempo de exposición a estrógenos antes del inicio de la terapia; sugieren evaluaciones a largo plazo en el momento de alcanzar el pico máximo de masa ósea para comprender la naturaleza persistente o transitoria de las leves anomalías óseas encontradas¹⁰⁶.

DIRECCIONES FUTURAS EN EL TRATAMIENTO

Es conocido que la mejor opción para el tratamiento de la PPC son los aGnRH, sin embargo, desde hace mucho tiempo se ha reconocido que estos agentes provocan un brote inicial en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que se considera un inconveniente para su uso⁸⁴. Actualmente se están estudiando otros enfoques terapéuticos alternativos como serían los dirigidos al sistema kisspeptin; los estudios en animales están dirigidos a mantener concentraciones de LH normales en lugar de suprimidas, como ocurre con los aGnRH, lo que podría tener ventajas en términos de crecimiento lineal. A la fecha, no se ha desarrollado ningún medicamento que se dirija al sistema kisspeptin que esté listo para su uso⁵⁶.

Debido a los descubrimientos más recientes de etiologías genéticas específicas como causa de PPC, es tentador especular de qué manera estos descubrimientos podrían ser usados para el desarrollo de terapias farmacológicas más precisas, como sería la poliubiquitinación (proceso que reconoce y degrada proteínas lesionadas) de la vía Notch, el objetivo terapéutico podría ser la vía de la ubiquitina, la cual es una proteína cuya función es etiquetar las proteínas celulares que deben ser eliminadas; podría usarse cuando hay mutaciones del gen de MKrn3 y del gen DLK1. Otro tratamiento alternativo pueden ser los inhibidores de Proteasomas, que pueden frenar esta vía, entre ellos se mencionan Bortezomib y Carfilzomib, que están aprobados por la FDA y se utilizan para tratar el mieloma múltiple; estos inhibidores de la deubiquitinasa están siendo utilizados en la investigación, pero ninguno ha sido probado en ensayos clínicos. El uso de los inhibidores de Notch es un área de investigación activa en farmacogenética del cáncer, sin embargo, mientras que las vías de Notch están bloqueadas en el tratamiento del cáncer, el defecto en la PPC parece ser una falta (es decir subactividad) del ligando Notch no canónico, así, si bien sigue siendo una potencial opción terapéutica, habría que tener cuidado de no estimular la vía Notch, con un aumento involuntario de riesgo de malignidad⁵⁶.

CONCLUSIONES

Actualmente todavía no se ha demostrado un claro criterio del detonante del inicio puberal. La PPC es una patología frecuente en la consulta de endocrinología pediátrica, en las niñas las causas etiológicas más frecuentes continúan siendo las idiopáticas y en los niños las causas orgánicas. Se están estableciendo mutaciones genéticas que pudieran disminuir el número de casos PPC "Idiopáticas". La prueba de estímulo con GnRH sigue siendo el gold estándar de diagnóstico, aunque se están vislumbrando nuevas y aceptables posibilidades. El tratamiento con análogos de GnRH en cualquiera de sus formulaciones es efectivo para revertir los signos puberales y detener el avance de la maduración esquelética. Se describen algunos efectos colaterales del tratamiento, como cambios en el IMC, en la resistencia a la insulina, la mineralización ósea y el hiperandrogenismo, que se sugiere sean evaluados en estudios con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento. Se están realizando estudios para evaluar otras terapias alternas a los análogos de GnRH pero sin resultados concluyentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bouligand J, Ghervan C, Trabado S, Brailly Tabard S, Guichon Mantel A, Young J. Genetics defects in GNRH1: A paradigm of hypothalamic congenital gonadotropin deficiency. *Brain Research* 2010;1364:3-9.
- Genazzani AR, Bernardi F, Monteleone P, Luisi S, Luisi M. Neuropeptides, neurotransmitters, eusterooids, and the onset of puberty. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:1-9.
- Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:32-38.
- Ruiz-Mejía A, Mockus-Sivickas I. Current concepts regarding mechanisms regulating puberty. *Rev Fac Med* 2012;60:50-59.
- Roth CL, McCormack AL, Lomniczi A, Mungenast AE, Ojeda SR. Quantitative proteomics identifies a change in glial glutamate metabolism at the time of female puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:51-59.
- Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau US. Glial-gonadotrophin hormone (GNRH) neurone interactions in the median eminence and the control of GnRH secretion. *J Neuroendocrinol* 2008;20:732-742.
- Kozłowski GP, Coates PW. Ependymoneuronal specialization between LHRH fiber and cells of the cerebroventricular system. *Cell Tissue Res* 1985;242:301-311.
- Prevot V, Croix D, Bouret S, Dutoit S, Tramu G, Stefano GB, Beauvillain JC. Definitive evidence for the existence of morphological plasticity in the external zone of the median eminence during the rat estrous cycle: implication of neuro-glio-endothelial interactions in gonadotropin-releasing hormone release. *Neuroscience* 1999;94:809-819.
- Ojeda SR, Ma YJ. Epidermal growth factor tyrosine kinase receptors and the neuroendocrine control of mammalian puberty. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:101-106.
- Prevot V, Rio C, Cho G, Lomniczi A, Heger S, Neville C, Ojeda S. Normal female sexual development requires neuregulin-erbB receptor signaling in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci* 2003;23:230-239.
- Castellano JM, Tena-Sempere M. Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:1181-1193.
- Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;18:298-303.
- Morelli A, Marini M, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Fibbi B, Filippi S, Pezzatini A, Forti G, Vannelli GB et al. Sex steroids and leptin regulate the "first Kiss" (KiSS 1/G-protein-coupled receptor 54 system) in human gonadotropin-releasing-hormone-secreting neuroblasts. *J Sex Med* 2008;5:1097-1113.
- Quennell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA, Grattan DR, Anderson GM. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology* 2011;152:1541-1550.
- Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, Vanacker C, Colledge W, d'Anglemon de Tassigny X, Garthwaite J, Bouret SG, Prevot V. Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction. *J Clin Invest* 2014;124:2550-2559.
- Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:336.e1-336.e13.
- Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GM. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* 2009;150:2805-2812.

18. Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Diequez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:127-132.
19. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Philips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KiSS-1, a novel malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1731-1737.
20. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411:613-617.
21. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein-coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology* 2007;148:140-147.
22. Plant TM, Ramaswamy S, Diprieto MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology* 2006;147:1007-1013.
23. Shahab M, Mastroradi C, Seminara S, Crowley W, Ojeda S, Plant T. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2129-2134.
24. Kaiser UB, Kuohung W. KiSS-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. *Endocrine* 2005;26:277-284.
25. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update* 2009;15:203-212.
26. Tena-Sempere M. The roles of kisspeptins and G protein-coupled receptor-54 in pubertal development. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:442-447.
27. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:131-138.
28. Clarkson J, Han SK, Liu X, Herbison AE. Neurobiological mechanisms underlying kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010;324:45-50.
29. Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, Plant TM. Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (*Macaca mulata*) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. *Endocrinology* 2008;149:4387-4395.
30. Quaynor S, Hu L, Leung PK, Feng H, Mores N, Krsmanovic LZ, Catt KJ. Expression of a functional G protein-coupled receptor 54-kisspeptin autoregulatory system in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons. *Mol Endocrinol* 2007;21:3062-3070.
31. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, et al. Mutations of the KISS1 gene disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2276-2280.
32. Gontijo S, Tusset C, Latronico A. Impact of mutations in kisspeptin and neurokinin B signaling pathways on human reproduction. *Brain Research* 2010;1364:72-80.
33. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:709-715.
34. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005;146:2976-2984.
35. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss 1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005;146:3686-3692.
36. Guerra R, Wajnsztein R, Martins C, Zaia V, Simone A, Bianco B, Montagna E. Kisspeptin Levels in Girls with Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr* 2020;93:589-598.
37. Rage F, Ju B, Ma Y, Ojeda S. Estradiol enhances prostaglandin E2 receptor gene expression in luteinizing hormone-releasing hormone neurons and facilitates the LHRH response to PGE2 by activating a glia-to-neuron signaling pathway. *J Neurosci* 1997;17:9145-9156.
38. Buchanan C, Mahesh V, Brann D. Estrogen-astrocyte-luteinizing hormone-releasing hormone signaling: a role for transforming growth factor- β 1. *Biol Reprod* 2000;62:1710-1721.
39. Seranno S, d'Angemont de Tassigny X, Estrella C, Loyens A, Kasparov S, Leroy D, Ojeda SR, Beauvillain JC, Prevot V. Role of estradiol in the dynamic control of tanyocyte plasticity mediated by vascular endothelial cells in the median eminence. *Endocrinology* 2010;151:1760-72.

40. Zurita-Cruz J. Pubertad Precoz Central. *Rev Mex Pediatr* 2016;83:133-137
41. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol* 2015;36:90-107.
42. Kaplowitz P, Oberfield S. The Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-941.
43. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen C, Mogensen S, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77:137-145.
44. González E. For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA* 1982;248:1149-1152.
45. Cutler GB. Precocious puberty. In: Hurst JW, ed. *Medicine for the practicing physician*. 2nd ed. Woburn, MA: Butterworth; 1988. Pages 526-530.
46. Kaplowitz, P, Bloch C, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics* 2016;137. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3732>
47. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, Valteau-Couanet D, Doz F, Chalumeau M, Brauner R. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr* 2012; 161:855-863.
48. Macedo DB, Brito VN, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology* 2014;100:1-8.
49. Shin YL. An update on the genetic causes of central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:66-69.
50. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, M.D, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467-2475.
51. Chen YC, Chen LM, Lin HH, Chen BH, Chao MC, Hsiao HP. Association study of LIN28B in girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:663-667.
52. Grandone A, Capristo C, Cirillo G, Sasso M, Umamo G, Mariani M, Del Giudice EM, Perrone L. Molecular screening of MKRN3, DLK1, and KCNK9 genes in girls with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;88:194-200.
53. Simsek E, Demiral M, Ceylaner S, Kirel B. Two frameshift mutations in MKRN3 in Turkish patients with familial central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;87:405-411.
54. Falix FA, Aronson DC, Lamers WH, Gaemers IC. Possible roles of DLK1 in the Notch pathway during development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:988-995.
55. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, Montenegro LR, Andrew M, Kirby A, Weirauch MT, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:1557-1567.
56. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: from genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:343-354.
57. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Philip M. Familial central precocious puberty suggest autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1794-1800.
58. Ong KK, Elks CE, Li S, Zhao JH, Luan J, Andersen LB, Bingham SA, Brage S, Smith GD, Ekelund U, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet* 2009;41:729-733.
59. Perry JR, Stolk L, Franceschini N, Lunetta KL, Zhai G, McArdle PF, Smith AV, Aspelund T, Bandinelli S, Boerwinkle E, et al. Metaanalysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat Genet* 2009;41:648-650.
60. Latronico A. Molecular advances in the diagnosis of central precocious puberty. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8:17-21.
61. Yoon DY, Kim JH. An 11-month-old girl with central precocious puberty caused by hypothalamic hamartoma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:235-239.
62. Carvallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:641-646.
63. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Alves da Silva PC, Guerra-Junior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:163-172.
64. Azkoul J, Mejia Y, Meza M, Briceño Y, Guillen M, Paoli M, Grupo de Endocrinología Mérida, Venezuela. Manejo de la pubertad precoz. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:87-94.

65. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:18-30.
66. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4338-4342.
67. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:1113-1118.
68. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1424-1429
69. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3539-3544.
70. Parlak M, Türkahraman D, Ellidağ H, Çelmeli G, Parlak A, Yılmaz N. Basal serum Neurokinin B levels in differentiating idiopathic central precocious puberty from premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:101-105
71. De Vries L, Shtauf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:524-528.
72. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, Juul A. Individual serum levels of anti-Mullerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod* 2012;27:861-866.
73. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong K. Peripubertal changes in circulating antimullerian hormone levels in girls. *Fertil Steril* 2013;99:2071-2075.
74. Sehested A, Juul AA, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J, Skakkebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1634-1640.
75. Sahin NM, Kinik ST, Tekindal MA, Bayraktar N. AMH levels at central precocious puberty and premature thelarche: is it a parameter? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28:1351-1356.
76. De Filippo G, Rendina D, Nazzaro A, Lonardo F, Bouvattier C, Strazzullo P. Baseline inhibin B levels for diagnosis of central precocious puberty in girls. *Horm Res Paediatr* 2013; 80:207-2012.
77. Sehested A, Andersson AM, Muller J, Skakebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in central precocious puberty before and during treatment with GnRH agonists. *Horm Res* 2000; 54:84-91.
78. Chen T, Wu H, Xie R, Wang F, Chen X, Sun H, Chen L. Serum Anti-mullerian hormone and Inhibin B as potential markers for progressive central precocious puberty in girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:362-366
79. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:805-825.
80. Herter LD, Golendziner E, Monteiro JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine findings in pelvis sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-1246.
81. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109:61-67.
82. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:701-710.
83. Bereket A. A critical appraisal of the effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):33-48.
84. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, Linares J, Lundstrom E, Purcea D, Cassorla F. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious Puberty *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:1241-1248.
85. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:723-737.
86. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children *Pediatrics* 2009;123:752-762.

87. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzlan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res* 1997;47:54-61.
88. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:297-302.
89. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-825.
90. Martínez-Aedo MJ, Godoy-Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:239-252.
91. Lewis KA, Eugster EA. Experience with the once-yearly histrelin (GnRHa) subcutaneous implant in the treatment of central precocious puberty. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:1-5.
92. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40-46.
93. Bangalore Krishna K, Fuqua J, Rogol A, Klein K, Popoviv J, Houk C P, Armandari E, Lee P. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr* DOI: 10.1159/000501336. 1-16.
94. Lee P, Luce M, Bacher P. Monitoring treatment of central precocious puberty using basal luteinizing hormone levels and practical considerations for dosing with a 3-month leuprolide acetate formulation *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:1249-1257.
95. Klein K, Freire A, Gryngarten M, Kletter G, Benson M, Miller B, Dajani T Eugster E, Mauras N. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:e3660.
96. Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-Analysis of paediatric patients with central precocious puberty treated with intramuscular Triptorelin 11.25 mg 3-month prolonged-release formulation. *Horm Res Paediatr* 2017 1-9.
97. Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF Jr, Karol KA, Crawford JD, Boepple PA, Crowley WF Jr. Changes in growth and serum growth hormone and plasma Somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:3-9.
98. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:449-452.
99. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1005-1010.
100. Jung MK, Song KC, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:214-219.
101. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a metaanalysis. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1167-1178.
102. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2015;17:273-281.
103. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, Milne R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1-168.
104. Yang WJ, Ko KK, Lee KH, Hwang IT, Oh YJ. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:49-54
105. Park J, Kim J. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:27-35
106. Faienza M, Brunetti G, Acquafredda A, Delvecchio M, Lonero A, Gaeta A, Suavo P, Domenico B. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues. *Horm Res Paediatr* 2017;87:162-169.
107. Antoniazzi F, Bertoldo F, Zamboni G, Valentini R, Sirpresi S, Cavallo L, Adami S, Tatò L. Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 1995;133:412-417.

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TUMORES HIPOFISARIOS EN LA CONSULTA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA.

Joanna López Ruíz, Ligia María Dayoub Mejías, María Gabriela Troncone.

Servicio de Endocrinología “Dr. Arnobio Padua”, Hospital Vargas de Caracas, Distrito Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 138-148

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia y características clínico epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de tumores hipofisarios, evaluados en la consulta del Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. La población y muestra estuvo conformada por 102 pacientes con tumores hipofisarios: 17 productores de ACTH, 14 de hormona de crecimiento, 30 de prolactina, 39 no funcionantes, uno de TSH y uno de FSH/LH. Se incluyó edad, sexo, manifestaciones clínicas y bioquímicas, tamaño del adenoma según resonancia magnética nuclear, tratamiento establecido, complicaciones, recidiva tumoral y características histopatológicas.

Resultados: De los 100 casos incluidos en el análisis estadístico, el sexo femenino fue el más frecuente (62%), y el promedio de edad fue de 39±15 años. El tumor no funcionante fue el más encontrado, seguido del productor de prolactina. Los macroadenomas predominaron en los tumores no funcionantes y los microadenomas en los productores de ACTH. El tratamiento médico fue la primera alternativa y donde la elección fue quirúrgica, la cirugía transesfenoidal fue la más utilizada. Los tumores no funcionantes fueron adenomas gonadotropos y mixtos posterior a la inmunohistoquímica.

Conclusión: Los resultados demostraron que los adenomas no funcionantes y los tumores tipo macroadenoma son más comunes de lo que se estima, con hallazgos diferentes a los encontrados en la literatura mundial. Estos datos enfatizan la necesidad de aumentar el conocimiento de los tumores hipofisarios, obteniendo así un diagnóstico y tratamiento precoz.

Palabras claves: Tumores hipofisarios; adenoma.

CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH PITUITARY TUMORS IN THE ENDOCRINOLOGY SERVICE AT THE HOSPITAL VARGAS DE CARACAS.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency and clinical epidemiological characteristics of patients with a diagnosis of pituitary tumors, evaluated in the Endocrinology Department of the Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Artículo recibido en: Diciembre 2020. Aceptado para publicación en: Mayo 2021.

Dirigir correspondencia a: Joanna López Ruíz. Email: joannalopezr@gmail.com

Methods: A descriptive and retrospective study was realized. The population and sample consisted of 102 patients with pituitary tumors: 17 producers of ACTH, 14 of growth hormone, 30 of prolactin, 39 non-functioning, one of TSH and one of FSH / LH. Age, sex, clinical and biochemical manifestations, size of adenoma according to MRI, established treatment, complications, tumor recurrence and histopathological characteristics were included.

Results: Of the 100 cases included in the statistical analysis, the female sex was the most frequent (62%), and the mean age was 39±15 years. The non-functioning tumor was the most found, followed by the prolactin producer. Macroadenomas predominated in non-functioning tumors and microadenomas in ACTH producers. Medical treatment was the first alternative and where the choice was surgical, transsphenoidal surgery was the most used. Non-functioning tumors were gonadotropic and mixed adenomas after immunohistochemistry.

Conclusion: The results demonstrated that non-functioning adenomas and macroadenoma-type tumors are more common than estimated, with findings different from those found in the world literature. These data emphasize the need to increase knowledge of pituitary tumors, thus obtaining an early diagnosis and treatment.

Keywords: Pituitary tumors, adenoma.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios (AH) representan el 10% de todos los tumores intracraneales diagnosticados y 25% de los tumores cerebrales que son intervenidos quirúrgicamente. La incidencia aumenta con la edad y en los análisis de autopsias se encuentra que un 30% de las personas mayores de 50 años presentan tumores de hipófisis clínicamente no funcionantes. En estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) se han identificado anomalías hipofisarias en el 20% de la población general¹.

En el anuario de morbilidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) del año 2011, se registraron 22.185 casos de neoplasias a nivel nacional, con una tasa de 75,8 casos por 100.000 habitantes, sin especificar el tipo de tumoración². Para el 2012, el anuario de mortalidad del MPPS, registró 8 casos de tumores malignos de la hipófisis, 3 masculinos y 5 femeninos, sin especificar el tipo de tumoración del área hipofisaria³.

Existen diversas lesiones tumorales ubicadas en el área sellar, pero los AH son los tumores más frecuentes de esa región. Entre ellos están los productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona luteinizante (LH)/hormona folículo estimulante (FSH), hormona tirotrópica (TSH) y no funcionantes. Los pacientes con estos tumores

acuden a la consulta por síntomas de exceso o déficit hormonal, o manifestaciones neurológicas (trastornos visuales y cefalea) que son consecuencia del efecto del tumor sobre los tejidos cerebrales⁴. La resonancia magnética (RM) es el mejor estudio disponible para identificar adenomas hipofisarios y observarlos en relación a las estructuras anatómicas vecinas.

Con respecto al manejo terapéutico de los AH, generalmente es médico, en otras condiciones está indicada la resolución quirúrgica, siendo la cirugía transesfenoidal la de primera elección en AH productores de ACTH, GH bien delimitados y no funcionantes con síntomas compresivos. La radioterapia no se usa como tratamiento inicial, sin embargo está indicada previo a la cirugía en macroadenomas hipofisarios cuando existe compromiso del quiasma óptico, así como en pacientes no candidatos a intervención quirúrgica, y en casos de persistencias o recurrencias postquirúrgicas⁵.

Cecenarro y col (2015), en su revisión, realiza un análisis de la casuística de 10 años de adenomas hipofisarios en la unidad de Neuroendocrinología del Hospital Córdoba en Argentina, analizó 102 historias clínicas sobre un total de 191 pacientes que concurrieron al Servicio de Endocrinología desde el año 2003 al 2014, donde evidenció que 63% fueron mujeres, y el mayor porcentaje etario fue entre 25-

60 años (74,4%). El 54% correspondió a adenomas no funcionantes, el 28% a prolactinomas, el 11,8% somatotropinomas y el 6,2% corticotropinomas. En todos los tipos, el grupo femenino fue mayoritario, excepto en los no funcionantes. De los adenomas no funcionantes, el 79% fueron macroadenomas, entre los prolactinomas el 52% fueron microadenomas y se realizó cirugía en el 37% de ellos. Los somatotropinomas, en el 80% fueron macroadenomas, se operó el 80% de los pacientes y recibió radioterapia el 40%. En los corticotropinomas, tanto micro como macroadenomas, se presentaron en igual porcentaje (50%) y todos ellos recibieron tratamiento quirúrgico; concluyeron que los hallazgos coinciden con la literatura en cuanto a frecuencia y edad de presentación de los adenomas, por lo que consideraron valioso la elaboración de un registro que permita optimizar el seguimiento y tratamiento de los pacientes, la investigación y divulgación científica⁶.

Actualmente en Venezuela existen pocos estudios sobre la epidemiología y datos estadísticos en relación a las características y complicaciones de los AH. Esta investigación se basa en realizar una caracterización de los aspectos clínicos, bioquímicos e histopatológicos de los pacientes con diagnóstico de adenomas hipofisarios que acuden a la consulta del servicio de Endocrinología del Hospital Vargas de Caracas entre los años 1985 y 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, donde la población y muestra estuvo conformada por 102 pacientes con diagnóstico de tumores hipofisarios, que corresponden, 17 a tumores productores de ACTH (AP-ACTH), 14 hormona de crecimiento (AP-GH), 30 prolactina (AP-PRL) y 39 no funcionantes (ANF), uno productor de TSH y uno productor de FSH/LH. Las variables a investigar fueron edad, sexo, síntomas clínicos y hallazgos bioquímicos según tipo de tumor, tamaño de adenoma según RMN, tratamiento establecido, complicaciones y recidiva tumoral, así como características histopatológicas.

Procedimiento: Para obtener la información se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario, previa autorización del jefe del servicio y departamento de historias médicas, cumpliendo con los requisitos bioéticos. La recolección de la información fue plasmada en una hoja de cálculo tipo Excel, para analizar los resultados, y estos se presentan en tablas y gráficos. Se excluyeron para el análisis estadístico los pacientes con tumor productor de TSH y FSH/LH en vista de no ser una muestra significativa, los cuales serán analizados de forma individual.

Análisis Estadístico: Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas (edad) y en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias absolutas (n) y porcentajes (%). Los resultados se dispusieron en tablas de una y de dos entradas. La comparación de las variables cuantitativas entre tipo de tumores hipofisarios se llevó a cabo con ANOVA de una vía, y en el caso de las variables nominales, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor como estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron tabulados con SPSS 25.

RESULTADOS

Fueron evaluados de manera retrospectiva 102 pacientes con diagnóstico de tumor hipofisario, de los cuales 100 se analizaron estadísticamente, donde la mayoría de estos pacientes fueron del sexo femenino, 62%; en cuanto a la edad, la mayoría, 37% con edad entre 29-43 años, y el menor grupo fue de 15 pacientes entre 58-72 años. La edad promedio de estos pacientes fue 39 ± 15 años (rango: 14-72 años) (Tabla I).

De los 100 pacientes analizados, 39% correspondió a adenomas no funcionantes (A-NF), seguidos de 30% de casos que fueron adenomas productores de prolactina (AP-PRL), 17% de adenoma productor de ACTH (AP-ACTH) y por último, 14% de casos que fueron adenomas productores de GH (AP-GH). En la relación de variables epidemiológicas con el tipo de tumor (Tabla II), la

edad mostró diferencias significativas según el tipo de tumor hipofisario ($p=0,001$), la edad promedio de AP-ACTH fue 30 ± 11 años, más jóvenes en comparación a pacientes con AP-GH, cuya edad promedio fue mayor, 50 ± 17 años; en los pacientes con A-NF, la edad media fue 43 ± 15 años, y la

edad de pacientes con AP-PRL fue 33 ± 12 años. En cuanto a la prevalencia por sexo, en los AP-ACTH, AP-GH y AP-PRL fue mayor en mujeres (88,2%, 78,6% y 73,3%, respectivamente), solo los A-NF fueron más prevalentes en el masculino (64,1%), y esta asociación fue significativa ($p=0,001$).

Tabla I. Distribución de pacientes según características epidemiológicas.

Variables	n	%
Sexo		
Masculino	38	38,0
Femenino	62	62,0
Edad		
	39 ± 15 (*)	
14-28 años	29	29,0
29-43 años	37	37,0
44-57 años	19	19,0
58-72 años	15	15,0

(*) media \pm desviación estándar.

Tabla II. Distribución de pacientes según tipo de tumor en relación a la edad y sexo.

Variables	Tipo de tumor			
	Adenoma productor de ACTH	Adenoma productor de GH	Adenoma no funcionante	Adenoma productor de prolactina
n	17	14	39	30
Edad (años)	30 ± 11	50 ± 17	43 ± 15	33 ± 12
Sexo				
Masculino	2 (11,8)	3 (21,4)	25 (64,1)	8 (26,7)
Femenino	15 (88,2)	11 (78,6)	14 (35,9)	22 (73,3)

Edad expresada como media \pm desviación estándar. Sexo en n (%). Edad: $p=0,001$. Sexo: $p=0,001$.

En cuanto a los signos y síntomas y su relación con el tipo de tumor, la facie de luna llena, estrías violáceas y giba dorsal, fueron manifestaciones propias de los AP-ACTH (16 pacientes, 94,1%).

Todos los pacientes con AP-GH tuvieron rasgos acromegálicos (100%). La HTA/DM/obesidad central, 2 (11,8%) en pacientes con AP-ACTH y 2 (14,3%) con AP-GH ($p=0,048$). La galactorrea bilateral se presentó en 22 pacientes (73,3%) con AP-PRL, mientras que hubo 1 caso (5,9%) con AP-ACTH, 2 (14,3%) con AP-GH y 8 (20,5%) con A-NF ($p=0,017$). La presencia de oligo-amenorrea

fue más frecuente en pacientes con AP-PRL, 13 (43,3%) con diferencia estadística significativa ($p=0,001$). La mayoría de los casos de disfunción eréctil se observaron en pacientes con A-NF, 19 (48,7%; $p=0,001$) al igual que la disminución de la libido, 27 (69,2%; $p=0,001$). Los trastornos visuales fueron más frecuentes en pacientes con A-NF, 35 (89,7%), seguidos por aquellos con AP-GH, 6 (42,9%; $p=0,001$). La presencia de cefalea se observó en 36 pacientes (92,3%) con A-NF, seguido por 14 (46,7%) con AP-PRL ($p=0,001$). GH (92,9%), en los casos de A-NF, la mayoría de los valores estuvieron bajos (51,3%).

Se caracterizó el tipo de tumor hipofisario de acuerdo a su tamaño (Figura 1), hubo 73 macroadenomas y 27 microadenomas; de todos los macroadenomas, 37 (50,7%) eran A-NF, seguidos por 23, (31,5%) AP-PRL, 10 (13,7%) AP-GH y

3 (4,1%) AP-ACTH. Entre los microadenomas, 14 (51,9%) eran AP-ACTH, 7 (25,9%) AP-PRL, 4 (14,8%) eran AP-GH y solo 2 (7,4%) fueron A-NF. Hubo relación estadística entre el tipo de tumor y su tamaño ($p=0,001$).

% en pacientes

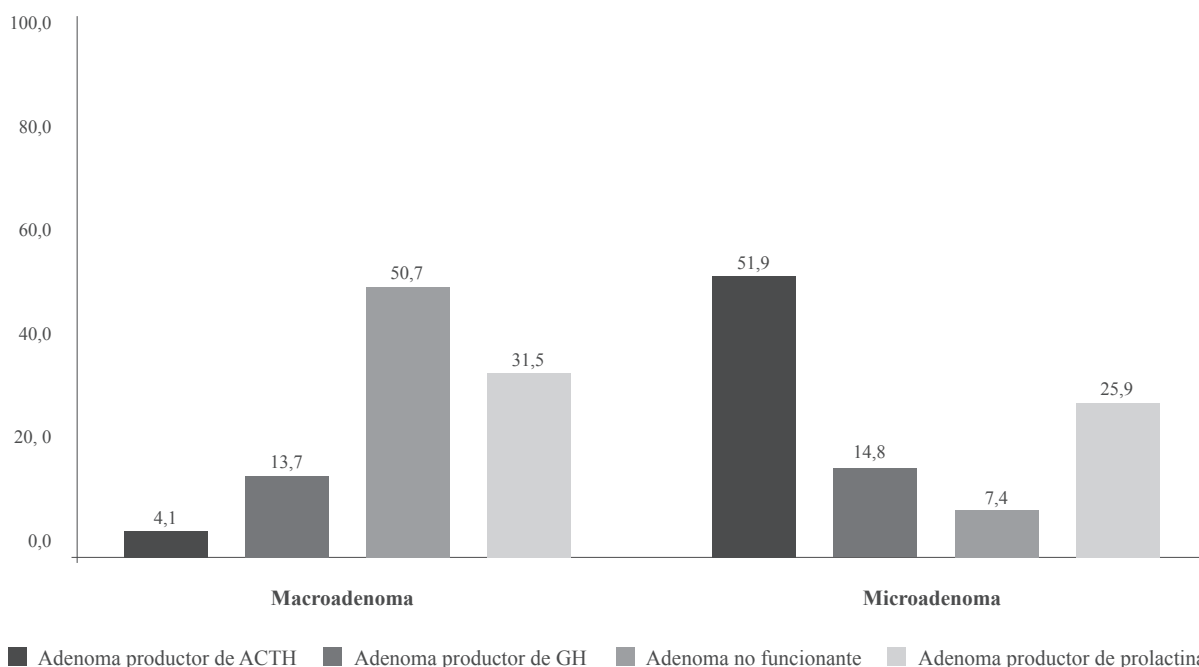


Fig. 1. Distribución de tumor hipofisario de acuerdo a su tamaño.

Se estableció la asociación entre el tipo de tumor y la bioquímica, en donde el cortisol estuvo elevado (100%) en los casos con AP-ACTH, fue normal en el 85,7% con AP-GH, en los pacientes con A-NF estuvo mayormente bajo (56,4%) y en aquellos con AP-PRL fue normal (93,3%; $p=0,001$). La prolactina estuvo normal en todos los pacientes con AP-ACTH, en el 92,9% con AP-GH, en el 89,7% con A-NF, y estuvo alta en todos los casos con AP-PRL ($p=0,001$). La GH estaba normal en todos los pacientes con AP-ACTH y con AP-PRL, y en 89,7% con A-NF; se encontró alta en 100% de los casos con AP-GH ($p=0,001$). La FSH/LH era normal en el 100% de los pacientes con AP-ACTH, en el 85,7% con AP-GH y en el 96,7% de aquellos AP-PRL, mientras que se encontró baja en el 61,5% de los casos con A-NF ($p=0,001$). Los valores de TSH estuvieron normales en todos los casos con

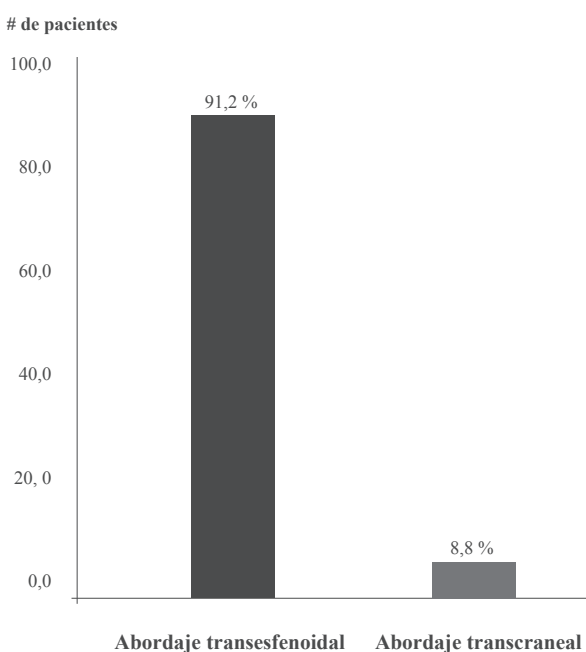
AP-ACTH y AP-PRL, así como en el 92,9% de los casos con AP-GH, mientras que estuvieron bajos en el 51,3% de los pacientes con A-NF ($p=0,0001$). Los valores de T4 libre estuvieron normales en todos los pacientes con AP-ACTH y en la mayoría de aquellos con AP-GH (92,9%), en los casos de A-NF, la mayoría de los valores estuvieron bajos (51,3%).

Cuando se relacionó el tipo de tratamiento con cada tumor (Tabla III), de todos los tratamientos médicos, 21 (65,5%) correspondió a AP-PRL ($p=0,001$), mientras que de todos los casos donde el tratamiento fue quirúrgico, en 16 (72,7%) el tumor fue AP-ACTH; y los casos donde se recibió tratamiento médico-quirúrgico, 30 (65,2%) fueron A-NF. El abordaje transesfenoidal predominó en el 91,2% de los casos quirúrgicos (Figura 2).

Tabla III. Distribución según tipo de tumor y tratamiento establecido.

Tipo de tumor	Tipo de tratamiento					
	Médico		Quirúrgico		Ambos	
	n	%	n	%	n	%
Adenoma productor de ACTH	1	3,1	16	72,7	0	0,0
Adenoma productor de GH	6	18,8	0	0,0	8	17,4
Adenoma no funcionante	4	12,5	5	22,7	30	65,2
Adenoma productor de prolactina	21	65,6	1	4,5	8	17,4

p=0,001

**Fig. 2.** Tumores hipofisarios clasificados según tipo de tratamiento quirúrgico.

En referencia a las complicaciones, hubo casos de diabetes insípida, hipocortisolismo, hipotiroidismo central, fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR), hematoma intrasellar y papiledema/hipertensión endocraneana, sin asociación estadística con algún tipo de tumor en particular. Solo se relacionaron, la presencia de perforación septal a los AP-ACTH, ($p=0,019$), la presencia de hipogonadismo que se asoció con 5 (12,8%) casos de A-NF ($p=0,041$) y el panhipopituitarismo en 18 (46,2%) casos con A-NF. La presencia de recidiva, fue diferente entre los diagnósticos, en AP-ACTH fue de 58,8%, en A-NF de 20,5% y en AP-PRL de 10% ($p=0,001$).

No se pudieron evaluar los criterios de curación en todos los pacientes con AP-GH post-quirúrgicos, por lo que no se puede inferir si hubo recidiva o persistencia de la enfermedad. La biopsia fue reportada en el 64,7% de los casos de AP-ACTH y 53,8% de los A-NF ($p=0,001$). Solo hubo 1 caso de muestra insatisfactoria ($p=0,001$).

En los marcadores de inmunohistoquímica, hubo diferencias en FSH/LH+, ya que fue evidente solo en los casos de A-NF ($p=0,001$). También hubo diferencia en Mixtos, 80% en AP-PRL ($p=0,050$). En AP-ACTH, sólo estuvo el marcador ACTH+ en el 27,3%, mixtos en el 18,2% y tejido normal reportado en el 18,2%. El marcador de GH+ estuvo en AP-GH y A-NF ($p=0,001$) (Tabla IV).

A su vez, se halló en la revisión de historias clínicas, un adenoma tirotrópico y un adenoma gonadotrópico, los cuales fueron excluidos del análisis global y se decidió analizar por individual en vista de no ser una muestra significativa. El adenoma Tirotrópico, se presentó en una paciente del sexo femenino, con clínica de adenoma no funcionante, cuyos signos y síntomas que motivaron su consulta fueron cefalea, trastornos visuales y amenorrea; bioquímicamente sin afectación de ningún parámetro (silente), en el contexto de un macroadenoma; el tratamiento indicado fue la resolución quirúrgica a través del abordaje transesfenoidal, sin complicaciones ni recidivas postquirúrgicas. El adenoma Gonadotrópico, cursó con sintomatología y signos de compresión quiasmática y cefalea, sin ninguna actividad de secreción hormonal, por lo que la cirugía ofrecida fue abordaje transesfenoidal. Solo presentó como

complicación postquirúrgica una fistula de LCR, no recidivante.

DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios (AH) constituyen entre el 10 y el 15% de los tumores intracraneales en material quirúrgico y un 25% en material de autopsia no seleccionado⁷⁻⁹, generalmente

benignos, pero pueden cursar con síntomas de hiperfunción hormonal, coexistir con grados variables de hipopituitarismo, ocasionando sólo síntomas de deficiencia hormonal y/o efectos de masa por compresión de las estructuras vecinas, por lo que el estudio de sus características clínicas y complicaciones permite el diagnóstico temprano, para así proporcionar un manejo y tratamiento oportuno en pacientes de alto riesgo.

Tabla IV. Distribución de pacientes según tipo de tumor y marcadores de inmunohistoquímica.

Marcadores	Adenoma productor de ACTH		Adenoma productor de GH		Adenoma no funcionante		Adenoma productor de prolactina		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Reportada	7	41,2	3	100,0	10	26,3	5	16,7	0,012
ACTH +	3	27,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,318
PRL +	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0,279
GH +	0	0,0	3	100,0	2	50,0	0	0,0	0,001
FSH/LH +	0	0,0	0	0,0	5	71,4	0	0,0	0,001
TSH +	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	n/a
Mixtos	2	18,2	0	0,0	3	100,0	4	80,0	0,010
Tejido normal	2	18,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,539

En nuestro trabajo se encontró que los adenomas más frecuentes correspondieron a no funcionantes (39%), seguidos de los adenomas productores de prolactina (30%), con hallazgos similares a los descritos por Al-Dahmani y Masses en Canadá¹⁰, quienes hicieron un estudio retrospectivo, epidemiológico, en 1107 pacientes con diagnóstico de masas selares, entre los cuales el adenoma No Funcionante constituyó el 38,4% seguido de los prolactinomas con 34,3% como los tumores más frecuentes. Sin embargo en el resto de la literatura encontrada fueron totalmente diferentes los resultados, representados en su mayoría (entre 50 – 55%), los adenomas productores de prolactina como los más frecuentes^{1,7,11}.

Con respecto a la edad del diagnóstico y el tipo de tumor hipofisario, datos coincidentes con nuestro estudio fueron reportados en el Hospital de Cordova-Argentina en un estudio realizado por Cencenarro y col⁶, con 102 historias de pacientes recopiladas en 10 años, con diagnósticos de ade-

nomas hipofisarios; el mayor porcentaje etario se encontraba entre los 25-60 años, representando edades parecidas a las encontradas en nuestra investigación donde los pacientes con menor edad se encontraron en los adenomas productores de ACTH (30±11 años), seguidos de los tumores productores de Prolactina (33±12 años), y la mayor edad de diagnóstico se evidenció en pacientes con adenomas productores de GH, cuya edad promedio fue de 50 años.

En relación a la prevalencia por sexo, todos los adenomas presentados fueron más frecuentes en mujeres a excepción de los tumores no funcionantes que fueron prevalentes en el sexo masculino, con diferencia estadísticamente significativa, y una estimación muy similar a la encontrada en la literatura mundial^{6,10,12}.

Los signos y síntomas y su relación con el tipo de tumor, en nuestro estudio se encontró que la facie de luna llena, estrías violáceas y giba dorsal, fueron

manifestaciones propias de los tumores secretores de ACTH, por lo que al encontrar dichos aspectos clínicos se podría tener una alta probabilidad en el diagnóstico de Enfermedad de Cushing; sólo un paciente cursó con clínica de enfermedad de Cushing cíclica por lo que la expresión fenotípica habitual no se evidenció; por otra parte se asociaron a tales pacientes comorbilidades como HTA/DM/Obesidad, las cuales podrían enmascarar un cuadro de hipercortisolismo al inicio de la evaluación clínica, especialmente porque tales características clínicas son más comunes de encontrar en la práctica médica¹¹. Todos los pacientes con AP-GH tuvieron rasgos acromegálicos representando aún más alta la probabilidad diagnóstica, asociándose a su vez comorbilidades en estos pacientes de HTA/DM/obesidad central en el 14,3%, coincidiendo con los tumores secretores de ACTH. La galactorrea bilateral fue encontrada con mayor frecuencia en los AP-PRL, seguidos de los A-NF y sólo en el 14,3 y 5,9% de los casos con AP-GH y AP-ACTH, respectivamente, consistente con el efecto de compresión del tallo hipofisario por el adenoma y por ende, cese de la inhibición de la dopamina ante la prolactina; son hallazgos similares a los reportados por otros autores¹¹. La galactorrea bilateral fue el principal motivo de consulta en los AP-PRL, acompañados de oligo-amenorrea secundaria, en comparación con el resto de los adenomas donde fue menor su presencia. Por otra parte, la disfunción eréctil, disminución de la libido, acompañados de trastornos visuales y cefalea (estos dos últimos con mayores porcentajes), fueron los motivos de consulta más frecuentes encontrados en A-NF, coincidentes a los descritos por Krivoy⁷, donde también fueron más frecuentes los trastornos visuales y cefalea (83 y 78%), por lo que el hallazgo de estas características clínicas en masculinos podría orientar la probabilidad de encontrarnos ante tal patología, coincidiendo con lo reportado en la revisión de Cecenarro y col⁶, de Ezza y Asa¹ y de Chen y col³, éste último con una revisión de 385 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, donde existió mayor presentación en masculinos como en nuestro estudio.

Con respecto a la relación entre el tipo de tumor y la bioquímica, el cortisol estuvo elevado en la totalidad de los AP-ACTH, normal en los AP-GH y AP-PRL, y bajo en los A-NF, representando una alta incidencia de hipocortisolismo en estos últimos casos, coincidentes con la literatura, debido al efecto de masa/compresivo de los macroadenomas^{1,11}, por lo que su estudio y sospecha permitiría la corrección oportuna del mismo. Las concentraciones de prolactina fueron altas solo en los AP-PRL, lo esperado para la patología¹¹ y normal en la mayoría de los otros adenomas. Los niveles de GH solo estuvieron altos en el 100% de los pacientes con AP-GH, lo esperado para dicha patología^{1,11}. Los niveles más bajos de FSH/LH al igual que de T4 libre se encontraron en los A-NF, en comparación al resto de los adenomas, por el efecto de compresión del tumor¹¹.

Según la bibliografía, los microadenomas son más prevalentes e incidentes que los macroadenomas, los cuales presentan una prevalencia del 0,16 al 0,2%^{6,14}; sin embargo, en nuestro trabajo obtuvimos que la mayoría resultaron ser macroadenomas (73%); los microadenomas predominaron entre los pacientes con AP-ACTH y prolactinomas, y los macroadenomas entre aquellos con A-NF, entendiendo que en nuestra investigación los A-NF fueron los adenomas con más número de casos y que tales pacientes acudieron a consulta principalmente cuando presentaron los síntomas de efecto de compresión quiasmática y cefalea, al igual que lo reportado en la bibliografía^{7,11}.

En el tratamiento establecido según el tipo de tumor, se clasificó en médico, quirúrgico o ambos, donde el tratamiento médico solo fue más prevalente en el 65,5% de los pacientes con AP-PRL consistente con lo considerado por la literatura^{1,11}; por otra parte, el tratamiento quirúrgico fue mayor en los AP-ACTH, coincidente con lo aconsejado en la literatura, donde el tratamiento quirúrgico es la primera línea para el manejo de estos pacientes¹¹; los casos donde se recibió tratamiento médico-quirúrgico, fue en los A-NF, ya que al momento del diagnóstico ya existían complicaciones por efecto de masa y de panhipopituitarismo, al igual que en

lo reportada en el estudio de Cecenarro y col⁶, con 55 pacientes con A-NF, de los cuales el 87,5% de los pacientes tratados con cirugía correspondían a tumores invasivos (Grados C y D de Hardy) por lo que el tratamiento combinado fue la mejor elección. En cuanto a los pacientes con AP-GH, el 57% de los casos recibió tratamiento médico-quirúrgico y el 43% solo tratamiento médico.

En relación al tipo de tumor y tipo de complicación postquirúrgica, la diabetes insípida fue la mayor, al igual que en el estudio realizado por el Dr. Krivoy⁷, neurocirujano, en una población de 800 pacientes con adenomas hipofisarios tratados quirúrgicamente, donde la diabetes insípida resultó en el 2,38%, siendo la más frecuente complicación postquirúrgica.

De todos los tumores que fueron quirúrgicos, el mayor porcentaje de recidivas (58,8%) se obtuvo en los AP-ACTH, seguido de los AP-GH (50%), siendo mayor que el encontrado en la literatura revisada, donde el porcentaje de recidiva fue del 30%⁷ e inclusive menor en los pacientes con resección completa del tumor, donde solo recidivan en el 12% a los 5 años de seguimiento^{15,16}. Hay que hacer la acotación de que no se pudo realizar en los AP-GH la diferenciación entre si hubo criterios de curación luego de la cirugía y recidivaron o persistió la enfermedad después del acto quirúrgico ya que 7 de los 8 pacientes postoperados continuaron con análogos de somatostatina al no alcanzar las metas de curación. La cirugía transesfenoidal se asocia a una mínima morbimortalidad y es la más recomendada en situaciones de tumores funcionantes o invasivos^{7,17,18}. En nuestro trabajo predominó el abordaje transesfenoidal (91,2%) en comparación con la craneotomía (8,8%), dentro de los pacientes quirúrgicos, similar a otras series¹⁸.

De la mayoría de los tumores donde el tratamiento de elección fue quirúrgico no fue reportada la biopsia, inherente a problemas económicos de los pacientes, y en los casos que se reportó se encontró adenoma hipofisario en el 90-100% de todos los tumores, solo hubo presencia de tejido normal en un paciente y muestra insatisfactoria en otro paciente; esto define la alta precisión de la

biopsia para hacer diagnósticos, debido a la baja cantidad de muestras insatisfactorias.

En la inmunohistoquímica no fueron presentados los resultados en la mayoría de los tumores cuyo tratamiento fue quirúrgico (inherente a problemas económicos en los pacientes), por lo que en la relación entre tipo de celularidad y tipo de tumor, no obtuvimos una muestra significativa para nuestro análisis, sin embargo, la totalidad de los reportes para AP-ACTH (29,4%), mostró una celularidad positiva para ACTH, dentro de los cuales el 40% estuvo constituido por tumores mixtos al igual que la mayoría de los AP-PRL donde la celularidad fue mixta (positividad para GH y PRL o FSH/LH y PRL); estos hallazgos se repiten en los reportes de inmunohistoquímica del estudio del Dr. Krivoy⁷ donde 80 pacientes (10%) presentaron tumores mixtos, en especial esta combinación de GH+PRL; con respecto a los AP-GH, en el 100% de los reportes la celularidad coincide para GH; los AP-NF en su mayoría fueron constituidos por celularidad mixta entre los cuales la mayoría reportó para FSH/LH (50%), coincidiendo con los hallazgos anatomopatológicos de la literatura revisada^{7,12,18,19}.

Con respecto al adenoma tirotrópico y el adenoma gonadotropo, los cuales fueron excluidos del análisis global y se decidió analizar por individual en vista de no ser una muestra significativa, se menciona que al comparar con el resto de la literatura, se asemeja a nuestros resultados, con una incidencia < 1% con respecto a los otros adenomas¹¹. Debido a que fueron hallazgos obtenidos en las historias, queda en discusión la posibilidad de haber sido clasificados inicialmente como adenomas no funcionantes, por lo que los avances en radioinmunoanálisis, técnicas de inmunocitoquímica y de biología molecular podrían determinar que la mayoría (80-90%) de los adenomas clínicamente no funcionantes y antiguamente identificados como cromófobos, son en realidad productores de gonadotrofinas o de algunas de sus subunidades^{13,20}, como lo encontrado al describir nuestros resultados inmunohistoquímicos en adenomas no funcionantes.

El presente estudio tiene varias limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, el número de pacientes incluidos no fue la totalidad de nuestra casuística obtenida por datos recogidos durante años, motivado a que el departamento de historias médicas no precisa de un registro de morbilidad de esta patología, por lo que tomamos en cuenta los datos recopilados dentro del Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas. En segundo lugar, la ausencia del reporte de anatomía patológica en conjunto a su estudio inmunohistoquímico, debido a las carencias propias institucionales y los escasos recursos económicos de los pacientes para la realización extra-institucional de la misma.

En conclusión, los resultados demostraron que los adenomas no funcionantes y los tumores tipo macroadenoma son más comunes de lo que se estima, con hallazgos diferentes a los encontrados en la literatura mundial. Estos datos enfatizan la necesidad de aumentar el conocimiento de los tumores hipofisarios, obteniendo así un diagnóstico y tratamiento precoz, representando de utilidad la organización y por ende la implementación de un formato de recolección de datos clínico-epidemiológicos-anatomopatológicos para mantener esta línea de investigación de una forma prospectiva, así como también, promover la realización del diagnóstico inmunohistoquímico de todo adenoma sellar, por técnicas de microscopía electrónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ezzat Sh, Asa SL. Current views on pathogenesis of pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2004;11:281-286.
- Anuario de Morbilidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Observatorio Venezolano de la Salud, Fundación amigos del observatorio Venezolano de la Salud. Edición 2011. Accesado en marzo 2019. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-morbilidad-2011/>
- Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Observatorio Venezolano de la Salud, Fundación Amigos del Observatorio Venezolano de la Salud. Edición 2012. Accesado en marzo 2019. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2012/>
- Vance ML. Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:81-87
- Alameda C, Lahera M, Varela C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. *Endocrinol Nutr* 2010;57:71-81.
- Cecenarro LA, Rodrigo ET, Estario P, Papalini RF, Estario ME. Adenomas hipofisarios: análisis de la casuística de 10 años. *Revista Fac de Cienc Méd de Córdoba* 2015;72:32-38.
- Krivoy S. Evolución del tratamiento neuroquirúrgico de la patología hipofisaria. Experiencia de 800 casos. *Gac Méd Caracas* 2010;118:42-53.
- Sandoval JH, Flores F, Vargas M, Páez JM Complications of the direct endonasal transsphenoidal approach in the management of pituitary adenomas. *Neurocirugía (Murcia)* 2007;18:1130-1473.
- Aranda FI, Nivero de Jaime M, Peiró G, Alenda C, Picó A. Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con ki-67. *Rev Esp Patol* 2007;40:2040-2044.
- Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault Ch, Doucette S, Zwicker D, Yip Ch-E, Clarke DB, Imran SA. Sellar masses: An epidemiological study. *Can J Neurol Sci* 2016;43:291-297.
- Shlomo M, Dan L, Longo MD. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020;382:937-950
- Olsson DS, Bryngelsson IL, Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:55-61.
- Chen L, White W, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol* 2011;102:129-138.
- Daly A, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa M, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-4775.
- Almalki M, Ahmad M, Brema I, Aldahmani K, Pervez N, Al-Dandan S, Al-Obaid A, Beshyah S. Contemporary management of clinically non-functioning pituitary adenomas: a clinical review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2020;13:1179551420932921. doi: 10.1177/1179551420932921.
- Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary* 2018;21:145-153.
- Daly A, Vanbellinghen JF, Khoo S, Jaffrain-Rea M, Naves L, Guitelman M, Murat A, Emy P, Gimenez

- AP, Tamburrano G, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1891-1896.
18. Krivoy S. Microcirugía trans-esfenoidal de la hipófisis. Revisión de 400 casos. *Gac Méd Caracas*. 2002;110:65-70.
 19. Burcea L, Nástase VN, Poianá C. Pituitary transcription factors in the immunohistochemical and molecular diagnosis of pituitary tumours- a systematic review. *Endo Polska* 2021;72:53-63.
 20. Kirilovsky D, Lael Reyna M. Gonadotropinoma. *Revista SAEGRE* 2010;XVII:18-26.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO NCHS Y OMS EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

Torres-Páez Fidel¹, Camacho-Camargo Nolis¹, Cicchetti Rosanna¹, Paoli Mariela².

¹Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Departamento de Pediatría. ²Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 149-161

RESUMEN

Objetivo: Realizar valoración nutricional a niños menores de cinco años, y determinar la concordancia entre el diagnóstico nutricional obtenido con los patrones de referencia del National Center for Health Statistics (NCHS 1977) y con los de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2006).

Métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal. Se incluyeron 601 niños menores de cinco años, a quienes se tomó talla y peso; se realizó valoración nutricional usando las referencias del NCHS y de la OMS, para los tres indicadores antropométricos, peso/talla (P/T), peso/edad (P/E) y talla/edad (T/E). Se comparó el diagnóstico nutricional y se determinó la concordancia (kappa) entre los dos modelos.

Resultados: La prevalencia de desnutrición aguda, moderada y severa determinada con el indicador P/T, fue significativamente mayor con la referencia de la OMS (15,4%) que con la de NCHS (4,2%; $p=0,0001$; $k: 0,254$). La frecuencia de desnutrición global moderada y severa con el indicador P/E, fue mayor con el patrón OMS (27,1% contra 8%; $p=0,0001$; $k: 0,290$). La desnutrición crónica con el indicador T/E, fue mayor con los estándares de la OMS (27,6%) que con los del NCHS (10,7%; $p=0,0001$; $k: 0,273$). La concordancia entre los dos patrones fue débil para los tres indicadores.

Conclusión: Con las referencias de la OMS se detectan más casos de desnutrición en sus tres formas, aguda, global y crónica, que con las del NCHS. Las nuevas normas constituyen una herramienta apropiada para evaluar el crecimiento y establecer valores más objetivos de la prevalencia de malnutrición.

Palabras clave: Antropometría; patrones de referencia, OMS, NCHS.

COMPARATIVE STUDY OF THE NCHS AND WHO GROWTH CURVES IN THE ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OLD

ABSTRACT

Objective: Carry out a nutritional assessment in children under five years of age, and determine the concordance between the nutritional diagnosis obtained with the reference standards of the National Center for Health Statistics (NCHS 1977) and with those of the World Health Organization (WHO 2006).

Artículo recibido en: Julio 2021. Aceptado para publicación en: Agosto 2021.

Dirigir correspondencia a: Nolis Camacho Camargo. Email: nolispediatra@hotmail.com

Methods: Observational, analytical, cross-sectional study. A group of 601 children under five years of age were included, whose height and weight were measured. The nutritional assessment was made using the growth pattern of the NCHS and the WHO, for the three anthropometric indicators, weight/height (W/H), weight/age (W/A) and height/age (H/A). The nutritional diagnosis was compared and concordance (kappa) between the two models was determined.

Results: The prevalence of acute, moderate and severe malnutrition determined with the W/H indicator was significantly higher according to the WHO reference (15.4%) than that of the NCHS (4.2%; $p=0.0001$; $k: 0.254$). The frequency of moderate and severe global malnutrition with the W/A indicator was higher with the WHO pattern (27.1% versus 8%; $p=0.0001$; $k: 0.290$). Chronic malnutrition with the H/A indicator was higher with the WHO standards (27.6%) than with those of the NCHS (10.7%; $p=0.0001$; $k: 0.273$). The concordance between the two reference standards was weak for the three indicators.

Conclusion: With the WHO references, more cases of malnutrition in its three forms, acute, global and chronic, are detected than with those of the NCHS. The new standards are an appropriate tool for assessing growth and establishing more objective values for the prevalence of malnutrition.

Keywords: Anthropometry; reference standards; WHO; NCHS

INTRODUCCIÓN

El crecimiento de un niño es el resultado de su potencial genético, del medio ambiente en que se encuentre y de la compleja interrelación entre ambos componentes, expresando su máximo potencial cuando las condiciones son óptimas¹. Por ello, la evaluación del crecimiento es un indicador del estado de salud de un niño y de la situación de salud y desarrollo socioeconómico de una población². Los indicadores antropométricos más usados son: talla para la edad (T/E), que es un indicador de desnutrición crónica o retraso del crecimiento; peso para la edad (P/E), que es un indicador de desnutrición global; y peso para la talla (P/T), que junto con el perímetro del brazo son indicadores de desnutrición aguda³⁻⁶.

Aunque las variables e indicadores antropométricos son similares en todos los modelos de valoración nutricional, no ocurre lo mismo con los patrones de crecimiento, los cuales han variado a través de los años, como resultado de nuevos estudios poblacionales. Uno de los primeros patrones de crecimiento fue el propuesto por el National Center for Health Statistics (NCHS) de Estados Unidos en el año 1977 que se convirtió en el patrón de referencia universalmente aceptado⁷. Sin embargo, después de un examen exhaustivo de las aplicaciones y la interpretación de los patrones antropométricos, la Organización Mundial de la

Salud (OMS) llegó a la conclusión de que se necesitaban nuevas curvas de crecimiento para la evaluación de los lactantes^{8,9}. Así, la OMS llevó a cabo un estudio multicéntrico sobre el patrón de crecimiento entre 1997 y 2003, a fin de generar nuevas curvas para evaluar el crecimiento y el desarrollo de los niños en todo el mundo, las cuales estuvieron disponibles para ser aplicadas desde el año 2006, convirtiéndose desde entonces en el patrón de referencia aceptado universalmente para realizar la valoración nutricional de los niños menores de cinco años¹⁰.

Los nuevos patrones de crecimiento infantil de la OMS presentan numerosas novedades con respecto a los gráficos de crecimiento NCHS previos. El origen de la población de referencia son niños y niñas de seis países de diferentes regiones (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos), mientras que el de NCHS eran solo norteamericanos. En OMS se consideraron niños alimentados con lactancia materna y que cumplen con las normas y protocolos de alimentación establecidos, mientras que en el NCHS eran niños alimentados con fórmula artificial y de acuerdo a las costumbres de la población norteamericana. Sin embargo, quizás lo más importante es que por primera vez se describe el crecimiento idóneo de los niños. Según este concepto, todos los niños de las diferentes regiones y etnias del mundo pueden alcanzar estatura, peso y grado de desarrollo

similar si se les proporciona una alimentación adecuada, una buena atención en salud y un entorno saludable, por lo que constituyen, un instrumento sencillo para evaluar la eficacia de medidas específicas de atención médica o de salud pública⁹⁻¹¹.

Diversos estudios alrededor del mundo han realizado valoración antropométrica según estos patrones de referencia, para tratar de definir su concordancia y establecer cuál de ellos tiene mayor sensibilidad a la hora de identificar alteraciones en el estado nutricional. En Pakistán, Nuruddin y col¹² realizaron el análisis antropométrico de 2584 niños entre 0-35 meses de edad, encontraron que para los indicadores de P/T y T/E hubo una mayor prevalencia de desnutrición aguda y crónica con la referencia de la OMS en comparación con el NCHS; por el contrario, se encontró una mayor prevalencia de desnutrición global con la referencia del NCHS. En cuanto al indicador de P/T, evidenció una prevalencia de desnutrición aguda de 18% con el patrón de la OMS y 14% con el NCHS, y con el indicador de T/E, hubo una prevalencia de desnutrición crónica de 37% con la referencia de la OMS y 29% con el patrón del NCHS. En Brasil, Silveria y col¹³ evaluaron el estado nutricional de 337 niños entre 0-5 años de edad, hospitalizados en un Hospital de tercer nivel; se observó una fuerte concordancia entre los criterios, pero más pacientes se clasificaron con “baja estatura” por los patrones de la OMS. Los autores señalaron que la adopción de los criterios de la OMS parece ser más útil para el diagnóstico nutricional de los niños al ingreso hospitalario, y hace posible detectar un mayor número de desnutridos o en riesgo nutricional que se beneficiarán de la intervención temprana.

En Chile, González y Pino¹⁴ evaluaron el crecimiento en 982 niños menores de 5 años en un centro público de salud familiar, con el propósito de determinar el impacto del cambio de patrón de CDC/NCHS a los nuevos estándares de la OMS 2006; los indicadores T/E, P/T y P/E se compararon para ambas curvas de crecimiento con el programa Anthro de la OMS. Los resultados mostraron una mayor proporción de niños desnutridos, con

sobrepeso y obesos con el patrón de la OMS, así como una disminución significativa de aquellos con estado nutricional normal; concluyen que el estándar de la OMS lleva a una mejor atención nutricional por parte de los profesionales de la salud. En Colombia, Álvarez y col¹⁵, compararon los indicadores antropométricos y nutricionales en 2290 niños que se encontraban en recuperación nutricional, en el programa de complementación alimentaria (MANA), según las referencias de la OMS y del NCHS. Los resultados mostraron que la prevalencia de desnutrición global fue significativamente menor según las referencias de la OMS (5,3%) que con las del NCHS (7,6%); la desnutrición crónica fue mayor con los estándares de la OMS (17,6%) que con los del NCHS (12,8%) y la desnutrición aguda fue similar con ambas referencias (2,0% frente a 2,3%). La prevalencia de sobrepeso con los estándares de la OMS (3,8%) fue mayor que con las del NCHS (2,3%). Los investigadores señalan que al emplear las referencias de la OMS se evidencia mejor el sobrepeso y la desnutrición crónica que con las del NCHS; además aumenta la prevalencia general de desnutrición crónica.

Venezuela, hasta hace poco, se mantenía apegada a los estándares NCHS; así, los niños evaluados y clasificados con desnutrición moderada según los estándares internacionales de la OMS vigentes (niños con índice P/T entre -2 DS y -3 DS), no son contados como desnutridos en los balances sanitarios del país con los estándares empleados por el Estado Venezolano^{16,17}. El propósito de este estudio fue comparar el estado nutricional de un grupo de niños evaluados con las referencias NCHS y con los nuevos estándares OMS, determinar la concordancia entre ellas, y así, poder orientar las estrategias necesarias para que los niños alcancen no solo su potencial físico sino también intelectual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Estudio observacional, analítico y de corte transversal, que se realizó en la ciudad de Mérida, Venezuela, entre los meses de enero y agosto del año 2019. Los niños que participaron en el estudio

se captaron del Servicio de Emergencia Pediátrica y de la consulta de Nutrición y Crecimiento del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, (IHULA), así como de la consulta pediátrica del Ambulatorio Venezuela en Mérida, siendo ambas instituciones de carácter público. Se incluyeron lactantes y pre-escolares entre los 1 y 60 meses de edad que asistían a estas consultas, obteniéndose una muestra significativa de 601 niños, la cual fue superior a la estimada para esta investigación, que se calculó en 100 sujetos a través del programa Epidat. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas como endocrinopatías, cardiopatías, nefropatías y otras afecciones que pudieran alterar las variables nutricionales a estudiar, así como pacientes que por condición de base deban usar patrones de referencia específicos para sus características como prematuros y niños con Síndrome de Down.

Procedimiento: Se tomaron datos demográficos como número de historia clínica, fecha de nacimiento, edad, género. A cada niño se le realizó valoración antropométrica con la medición de peso y talla, con los instrumentos disponibles en

cada servicio, los cuales se calibraron previamente para garantizar mayor precisión y confiabilidad de los resultados, siguiendo las normas y técnicas descritas por el Programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas¹⁸. El peso en niños menores de dos años se midió con balanza (acostados) y en los niños mayores de dos años se realizó con báscula de pie. La sensibilidad de estos equipos era de 20 gramos. Al momento de su medición estaban sin ropa. La talla de los niños menores de dos años se obtuvo a través del uso de un infantómetro (acostado); por su parte, los niños mayores de dos años se midieron de pie en un tallímetro. Estos instrumentos tenían una sensibilidad de 1 mm. Con estas medidas se crearon los tres indicadores antropométricos que incluyeron peso para la talla (P/T), peso para la edad (P/E) y talla para la edad (T/E) para los dos modelos a comparar: el modelo de percentiles del NCHS 1977¹⁹, el cual se basa en el uso de percentiles (Tabla I), y el modelo de puntaje z de la OMS 2006²⁰, el cual basa la valoración nutricional en el uso de puntuación Z o Z-score (Tabla II) que se obtuvieron con el programa de ANTHRO disponible en la página oficial de la OMS.

Tabla I. Clasificación del Estado Nutricional según patrón de crecimiento NCHS 1977.

Percentiles	Talla para la Edad	Peso para la Edad	Peso para la Talla
≥ P97	Talla alta	Obeso	Obeso
>P90 - ≤P97	Talla Normal Alta	Sobrepeso	Sobrepeso
>P3 - ≤P90	Normal	Normal	Normal
≤P3 - >P(-3DE)	Riesgo Desnutrición crónica Normal	Riesgo Desnutrición Global	Riesgo Desnutrición Aguda
≤(-3DE)- >P(-4DE)	Desnutrición crónica moderada	Desnutrición global moderada	Desnutrición aguda moderada
≤P(-4DE)	Desnutrición crónica severa	Desnutrición global severa	Desnutrición aguda severa

Tabla II. Clasificación del Estado Nutricional según patrón de crecimiento OMS 2006.

Puntuación Z	Talla para la Edad	Peso para la Edad	Peso para la Talla
Por encima de 3DE	Talla alta	Obeso	Obeso
Por encima de 2DE	Normal	Sobrepeso	Sobrepeso
Por encima de 1DE	Normal	Riesgo de Obesidad	Riesgo de obesidad
Entre -1 y + 1 DE	Normal	Normal	Normal
Por debajo de -1DE	Riesgo de desnutrición crónica	Riesgo de desnutrición global	Riesgo de desnutrición aguda
Por debajo de -2DE	Desnutrición crónica moderada	Desnutrición global moderada	Desnutrición aguda moderada
Por debajo de -3DE	Desnutrición crónica severa	Desnutrición global severa	Desnutrición aguda severa

Análisis Estadístico: Los datos se procesaron en el programa estadístico Statistical Package for The Social Sciences Versión 23.0 (S.P.S.S.), tanto en la parte descriptiva como la inferencial. Para establecer las diferencias entre las variables continuas se aplicó la T de Student o el Análisis de Varianza (ANOVA) y para establecer la asociación entre las variables categóricas se aplicó Chi cuadrado; se usó una $p < 0,05$ como significativa. Con el índice kappa (k) se estableció la concordancia entre los resultados, considerándose pobre si es menor a 0,20; débil de 0,21-0,40; moderada de 0,41-0,60; buena si el valor obtenido es de 0,61-0,80 y muy buena si va de 0,80 a 1. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

RESULTADOS

En la tabla III se muestran las características de la población que participó en el estudio. Se identificaron en total 601 niños. Se observó predominio del sexo femenino con un 51%, teniendo un promedio de edad de 1,82 años, comparado con el sexo masculino que tenía un promedio de edad de 2,01 años. El grupo de edad de lactantes incluyó un total de 349 niños (58,1%), mientras que en el grupo de los preescolares se incluyeron 252 niños (41,9%).

En la figura 1 se muestran los resultados del indicador P/T para los dos patrones de referencia. En cuanto a sobrepeso y obesidad se observó una mayor frecuencia con el patrón de referencia de la OMS frente al del NCHS (1,8% contra 1%). Las curvas del NCHS clasifican un mayor número de

pacientes como normales, 84,7%, comparado con el patrón de la OMS, que clasifica como normal solo al 62,6% de los pacientes. En cuanto al déficit nutricional, encontramos claramente que el patrón de la OMS detecta un mayor número de niños con desnutrición aguda (15,4% frente a 4,2%). Para el riesgo de desnutrición aguda también se observa mayor frecuencia con OMS, un 20,3%, contra un 10,1% según NCHS. Según la severidad, con el patrón de la OMS se clasifica un total de 9,2% de los niños como desnutridos moderados mientras con el NCHS solo un 3,2%, y para la desnutrición aguda severa, la referencia de la OMS detecta un 6,2% de los niños mientras que la referencia del NCHS solo detecta un 1% de los niños en este estado. La concordancia del indicador Peso/Talla entre estos patrones, según el índice Kappa es de 0,254, siendo débil ($p=0,001$).

La figura 2, señala el comportamiento para el indicador P/E, en el cual se observó sobrepeso y obesidad en un 2,2% para el modelo de la OMS contra un 2,5% para el NCHS, siendo el único momento en el que se observa una mayor detección de malnutrición con este último modelo. En los estados de malnutrición por déficit se observa una mayor frecuencia de alteración en las tres clasificaciones con la OMS. Para el riesgo de desnutrición, la OMS detectó un 22% de los niños contra un 20,1% detectado por el NCHS, siendo una diferencia menor en comparación con los otros riesgos de desnutrición. El modelo de la OMS clasificó como desnutrición global moderada al 17,1% de la muestra, mientras que el modelo del NCHS solo lo hizo con el 6% de los niños. Lo mismo ocurre con la desnutrición

Tabla III. Características generales de la población.

VARIABLES	Masculino n=295 (49,0)	Femenino n=306 (51,0)	Todos n=601
Edad (años)	2,01 ± 1,39	1,82 ± 1,37	1,91 ± 1,38
Grupos de Edad			
0-2 años	163 (55,3)	186 (60,8)	349 (58,1)
>2-5 años	132 (44,7)	120 (39,2)	252 (41,9)
Peso (kg)	10,71 ± 3,58	9,73 ± 3,55*	10,22 ± 3,59
Talla (cm)	81,25 ± 14,16	79,52 ± 13,94	80,37 ± 14,06

VARIABLES CONTINUAS SE PRESENTAN EN $X \pm DE$ Y CATEGÓRICOS EN n (%)

global severa, siendo del 10% según la referencia de la OMS y tan sólo 2% con el patrón del NCHS. El índice kappa para este indicador reportó una concordancia débil, con un índice de 0,290. ($p=0,001$).

INDICADOR PESO/TALLA

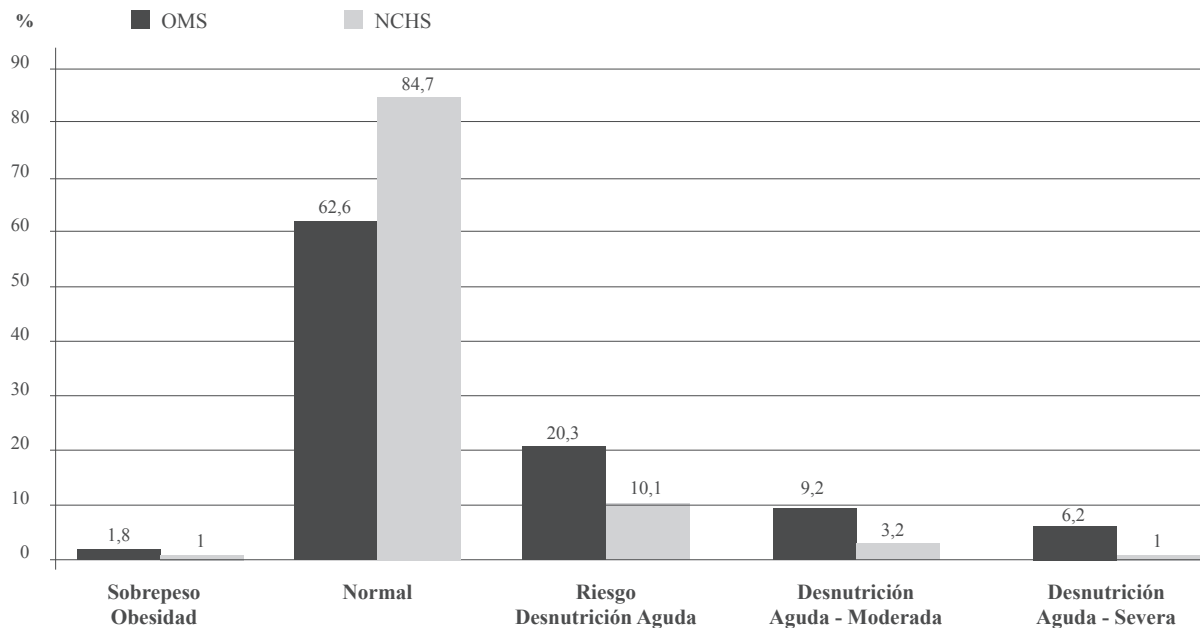


Fig. 1. Diagnóstico nutricional de los niños con el indicador Peso/Talla según los criterios de la OMS y la NCHS. Porcentajes. Chi cuadrado: $p=0,0001$, Kappa: 0,254 (Concordancia débil).

INDICADOR PESO/EDAD

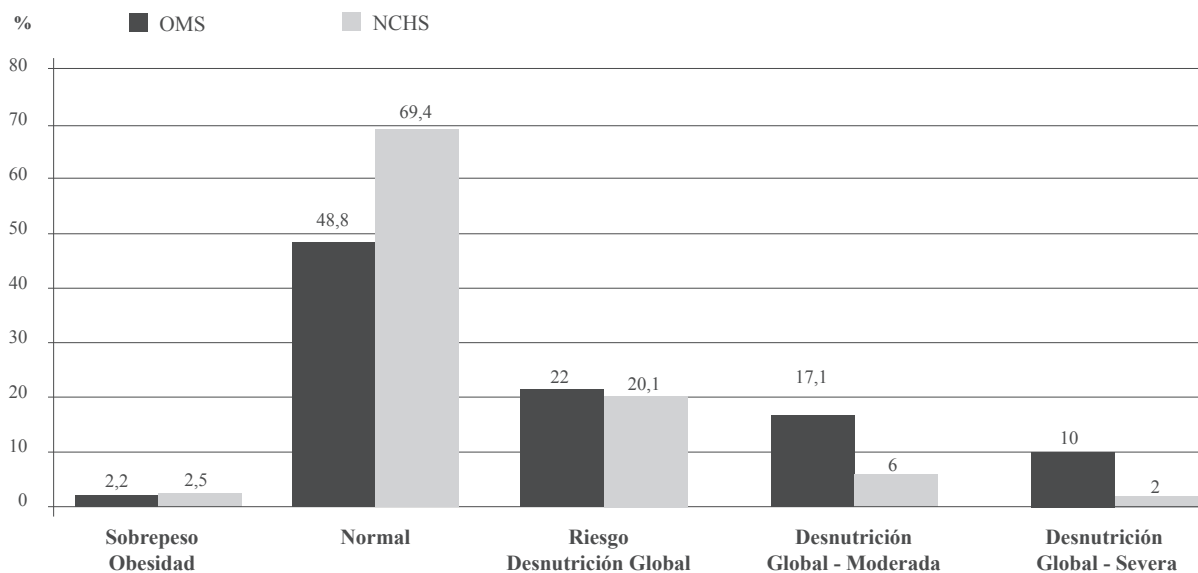


Fig. 2. Diagnóstico nutricional de los niños con el indicador Peso/Edad según los criterios de la OMS y la NCHS. Porcentajes. Chi cuadrado: $p=0,0001$, Kappa: 0,290 (Concordancia débil).

En la figura 3 se muestran los hallazgos para el indicador T/E. Con respecto al diagnóstico de talla alta, existe una mayor frecuencia con el patrón del NCHS que con el de la OMS, siendo de 4% contra 3,4% respectivamente. Para la normalidad, el patrón de OMS clasificó como normal al 47,4% de la muestra, mientras que el patrón del NCHS hizo lo mismo con el 70,2%. Para los estados por déficit, en total, la referencia de la OMS clasificó como riesgo de desnutrición crónica al 21,3% de

los niños, mientras que la referencia del NCHS clasificó al 15,1% como tal. Para los otros estados de malnutrición por déficit se observa una mayor frecuencia para el patrón de la OMS, tanto para desnutrición crónica moderada (15,5% vs. 8,7%) como para desnutrición crónica severa (12,1% vs. 2%). La concordancia entre los dos patrones sigue siendo débil, con un índice kappa de 0,273 ($p=0,001$).

INDICADOR TALLA/EDAD

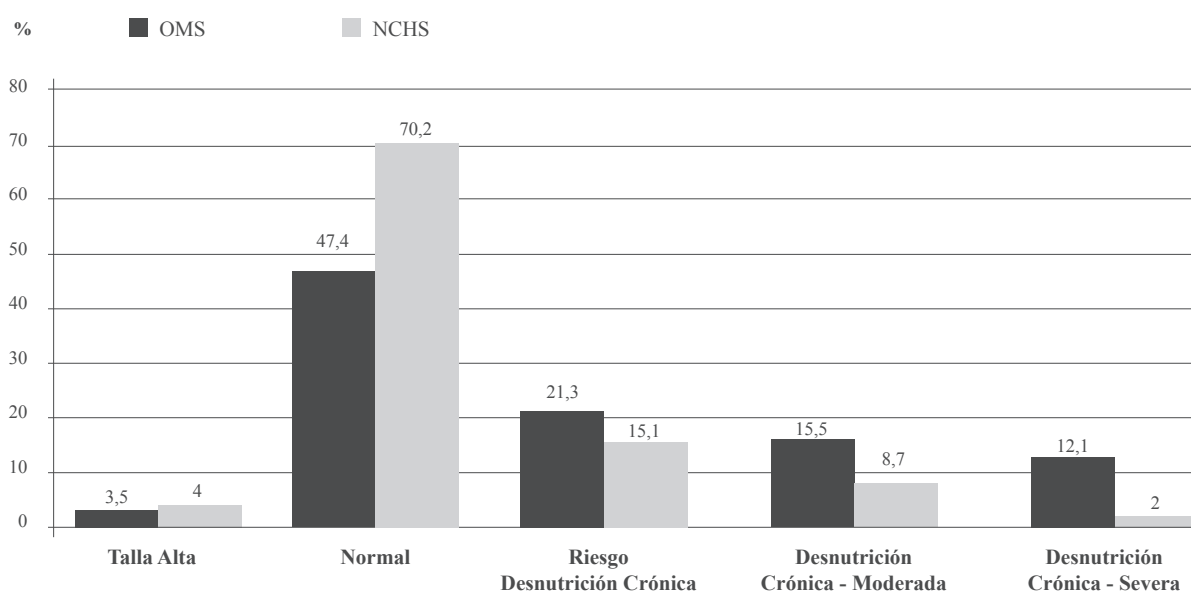


Fig. 3. Diagnóstico nutricional de los niños con el indicador Talla/Edad según los criterios de la OMS y la NCHS. Porcentajes. Chi cuadrado: $p=0,0001$, Kappa: 0,273 (Concordancia débil).

En la tabla IV, señala un análisis global para el indicador P/T para los dos grandes grupos etarios, lactantes y preescolares y para los dos patrones de referencia. Así, al comparar el patrón OMS con el NCHS, para el grupo de lactantes, se clasificaron con malnutrición por exceso al 2,3% contra 0,6%, mientras que para los preescolares este valor fue de 1,2% contra 1,6% respectivamente. En cuanto a la normalidad, incluyendo en esta categoría aquellos catalogados como riesgo de desnutrición, la OMS identificó como normal al 81,9% de los lactantes contra 94% en el NCHS; a su vez en los preescolares la OMS reporta como normal al 84,1% mientras que el NCHS un 96%.

En cuanto al déficit nutricional, en el grupo de los lactantes, la OMS identificó 15,8% de niños con algún grado de desnutrición aguda, versus 5,4% el NCHS. Para el grupo de preescolares la OMS clasificó como desnutridos al 14,7% contra 2,4% en el NCHS. El índice kappa para este indicador entre los patrones OMS y NCHS fue de 0,404 (concordancia moderada) para el grupo de lactantes y de 0,284 (concordancia débil) para los preescolares ($p=0,0001$).

La tabla V muestra los resultados por grupo etario para el indicador Peso/Edad y para los dos patrones de referencia a comparar. Para la malnutrición por

exceso, comparando el patrón de la OMS contra el del NCHS se encontró para los lactantes el mismo porcentaje en los dos grupos pero para los preescolares se evidenció un 3,2% contra 4% respectivamente. Para el estado de normalidad en el grupo de los lactantes se clasificaron como normal al 74,5% con la referencia OMS contra 90% con la referencia del NCHS, mientras que para los mayores de dos años estos porcentajes fueron de 65,5% y 88,9% respectivamente. En cuanto al déficit nutricional, en el grupo de

lactantes la OMS clasificó con algún grado de desnutrición al 24,1% de los niños, mientras que el NCHS hizo lo mismo solo con el 8,6%. Para el grupo de los preescolares, el porcentaje de niños con algún grado de desnutrición fue de 31,3% para el patrón de la OMS contra 7,1% para el patrón del NCHS. El índice kappa para este indicador entre los patrones OMS y NCHS fue de 0,490 (concordancia moderada) para el grupo de lactantes y de 0,366 (concordancia débil) para los preescolares ($p=0,0001$).

Tabla IV. Clasificación del estado nutricional, para lactantes y preescolares, con el indicador Peso/Talla.

Diagnóstico Peso / Talla	OMS		NCHS	
	Lactantes n=349	Preescolares n=252	Lactantes n=349	Preescolares n=252
Exceso	8 (2,3)	3 (1,2)	2 (0,6)	4 (1,6)
Normal	286 (81,9)	212 (84,1)	328 (94,0)	242 (96,0)
Desnutrido	55 (15,9)	37 (14,7)	19 (5,4)	6 (2,4)

Datos en n (%). Chi cuadrado: $p=0,0001$. Kappa: Lactantes: 0,404 (Concordancia Moderada). Preescolares: 0,284 (Concordancia Débil).

Tabla V. Clasificación del estado nutricional, para lactantes y preescolares, con el indicador Peso/Edad.

Diagnóstico Peso / Edad	OMS		NCHS	
	Lactantes n=349	Preescolares n=252	Lactantes n=349	Preescolares n=252
Exceso	5 (1,4)	8 (3,2)	5 (1,4)	10 (4,0)
Normal	260 (74,5)	165 (65,5)	314 (90,0)	224 (88,9)
Desnutrido	84 (24,1)	79 (31,3)	30 (8,6)	18 (7,1)

Datos en n (%). Chi cuadrado: $p=0,0001$. Kappa: Lactantes: 0,490 (Concordancia Moderada). Preescolares: 0,366 (Concordancia Débil).

En la tabla VI se muestra el indicador Talla/Edad. Para los estados de exceso, en el grupo de lactantes, el uso del patrón de la OMS clasifica con exceso al 3,4% de los niños, mientras que el patrón del NCHS lo hace con el 4% de los niños. Para el grupo de los preescolares, los porcentajes fueron de 3,6% para OMS contra 4% para NCHS. Los resultados para el estado nutricional normal, muestra en los lactantes, al comparar OMS contra NCHS un 68,7% contra 84,8% respectivamente, mientras que en los preescolares se encontró

un 69% contra 86,5% respectivamente. Para el estado de desnutrición crónica, encontramos en el grupo de lactantes un porcentaje de 27,9% con el patrón OMS contra 11,2% con el patrón NCHS, mientras que, en el grupo de preescolares, la OMS detectó como desnutridos crónicos al 27,4% de los niños comparado con el NCHS que fue de 9,5%. El índice kappa para este indicador fue de 0,493 (concordancia moderada) para el grupo de lactantes y de 0,492 para los preescolares, (concordancia moderada) ($p=0,0001$).

Tabla VI. Clasificación del estado nutricional, para lactantes y preescolares, con el indicador Talla/Edad.

Diagnóstico Talla / Edad	OMS		NCHS	
	Lactantes n=349	Preescolares n=252	Lactantes n=349	Preescolares n=252
Exceso	13 (3,4)	9 (3,6)	14 (4,0)	10 (4,0)
Normal	239 (68,7)	174 (69,0)	295 (84,8)	218 (86,5)
Desnutrido	97 (27,9)	69 (27,4)	39 (11,2)	24 (9,5)

Datos en n (%). Chi cuadrado: p=0,0001. Kappa: Lactantes: 0,493 (Concordancia Moderada). Preescolares: 0,492 (Concordancia Moderada)

DISCUSIÓN

La mayor fortaleza de esta investigación es que permite comparar por primera vez los resultados de la clasificación antropométrica de la OMS 2006 y NCHS 1977 en la región, no encontrando literatura publicada al respecto. Los resultados de esta investigación concuerdan con la mayoría de los estudios disponibles en la literatura que le otorgan un mayor rendimiento diagnóstico de los estados de malnutrición a la referencia de la Organización Mundial de la Salud. Se analiza la situación y tendencia de tres índices antropométricos, el peso para la talla (P/T), el peso para la edad (P/E) y la talla para la edad (T/E). Desde el punto de vista nutricional, estos índices describen situaciones diferentes; así, el P/T es indicativo de la situación nutricional actual, el P/E refleja el estado de nutrición global y la T/E es un indicador de la historia nutricional de los niños⁶.

El indicador P/T, en el diagnóstico de malnutrición por exceso, demostró ligera mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad cuando se usa el patrón de crecimiento de la OMS comparado con el patrón del NCHS. Estos resultados coinciden con González y col, en Chile¹⁴, con Álvarez y col en Medellín, Colombia²¹, y otros^{22,23}, los cuales hallaron en niños hasta 5 años, menores prevalencias de P/T adecuados y mayores de sobrepeso y obesidad usando el patrón OMS. En relación al estado de normalidad, el patrón de crecimiento del NCHS clasifica un mayor porcentaje de niños dentro del rango de nutrición normal, lo cual coincide con hallazgos de otros estudios^{21,24}, en los que se reporta una mayor frecuencia de estado nutricional

normal con el patrón del NCHS y más niños con déficit nutricional con el patrón OMS, siendo más importante esta diferencia en los niños con riesgo de desnutrición aguda, lo que proporciona la oportunidad de hacer un diagnóstico más temprano y por tanto una intervención preventiva más oportuna.

El estudio de Álvarez y col¹⁵ realizado en 2290 niños de Antioquia, Colombia con edades entre 6 meses y 5 años de edad, usando los parámetros de la OMS y los del NCHS, señala que la desnutrición aguda fue similar con ambas referencias (2,0% vs 2,3%), mientras el Programa Regional de Seguridad Alimentaria y Nutricional para Centroamérica (PRESANCA)²⁵ analizó la información de encuestas efectuadas a partir de la década de los 60, para el caso de desnutrición crónica, y de los 80 para desnutrición aguda y anemia, enfatizando que es mayor la prevalencia de bajo peso para la talla con el patrón de OMS.

Los hallazgos de nuestra investigación concuerdan con Isanaka y col²⁶ en África, quienes valoraron niños entre 6 y 59 meses y encontraron que con los estándares de la OMS se identifican ocho veces más niños con desnutrición aguda grave que al emplear las tablas de la NCHS. Este diagnóstico más precoz de desnutrición aguda severa, determina el ingreso a programas de nutrición de forma más temprana, con menos complicaciones, duración más corta del tratamiento y una menor mortalidad. Velázquez y col²⁷ en Medellín, Colombia evidenciaron en 660 niños menores de cinco años, que el indicador P/T también realizaba el diagnóstico de desnutrición aguda con mayor

frecuencia con los estándares OMS, y además, los niños presentaban emaciación severa, mientras que la media según NCHS indicó desnutrición moderada, coincidiendo estos datos con los resultados de nuestra investigación, donde se encontró que la concordancia entre estos patrones de referencia fue débil (Kappa: 0,254).

En Venezuela, las cifras de malnutrición podrían estar subestimadas por el uso oficial de puntos de corte no ajustados a los estándares más recientes de la OMS. La desnutrición aguda emergente, de crecimiento continuado desde 2007, tiene preponderancia en el grupo de edad <2 años, además de que un incremento simultáneo de la desnutrición crónica revela que desde el punto de vista nutricional, en Venezuela, se viene gestando una emergencia nutricional de instalación lenta, selectiva en grupos vulnerables del país, con una reagudización en los últimos 2 años, demostrada por los umbrales de daño nutricional, alcanzados en el país¹⁶. El vacío de información oficial existente desde 2013 ha sido sustituido con datos de otras organizaciones; Caritas de Venezuela¹⁷ presenta los datos más recientes para cuatro estados del país en parroquias pobres que operan como “sitios centinela”, con 11,4% de desnutrición aguda (emaciación) en niños <5 años. Se desconoce si esto es representativo del país o de las entidades federales específicas, pero si lo fuese, la tendencia que muestra la información implicaría una triplicación de la desnutrición aguda y una duplicación del retardo de crecimiento, a una intensidad y velocidad de deterioro de dimensiones humanitarias, utilizando los patrones de la OMS 2006.

En Venezuela, el Centro de Atención Nutricional Integral Antímamo (CANIA)²⁸, registró en 2015, un 47,7% de desnutrición (bajo peso) entre 2.872 niños, 1,9% de formas severas; en nuestra investigación se encuentra una cifra similar, de 49,1% en 601 niños, con el indicador P/E y patrón OMS, e incluyendo aquellos con riesgo de desnutrición, pero una cifra mucho mayor, de 12,1% de formas severas. Para los estados de malnutrición por déficit, el indicador P/E fue mucho más sensible al detectar desnutrición con el patrón de referencia de la OMS en todos sus

estados: riesgo de desnutrición global, desnutrición global moderada y desnutrición global crónica, siendo la diferencia más importante para los dos últimos. Entre 2013 y 2015, los niños con sobrepeso disminuyeron y el déficit nutricional aumentó¹⁶. En las parroquias bajo monitoreo de la situación nutricional, el 25% de las niñas y niños evaluados mostraron alguna forma de desnutrición aguda y el 28% mostraron riesgo de desnutrición¹⁷. Lo relevante de la desnutrición en estos grupos de edad, no solo indica lo reciente del deterioro de su seguridad alimentaria, sino que puede estar reflejando el resultado de embarazos de mujeres que cursaron el período de gestación bajo privación alimentaria. Esta mayor incidencia de la desnutrición en los niños más pequeños da un carácter crítico a la situación, por la irreversibilidad de los impactos de la desnutrición cuando ocurre a esta edad, de allí la importancia de utilizar el patrón de monitoreo adecuado²⁹. Se debe mencionar que los niños evaluados y clasificados con desnutrición moderada según los estándares internacionales de la OMS vigentes (niños con índice P/T entre -2 DS y -3 DS con respecto a la referencia de peso normal), no son contados como desnutridos en los patrones de NCHS, ya que para que un niño menor de 2 años con desnutrición aguda, sea diagnosticado, debe presentar un déficit nutricional mucho mayor (déficit de -3 DS para la desnutrición moderada y desnutrición severa a partir de -4 DS).

Por otro lado, los patrones de la OMS ponen de manifiesto aumento en las cifras de sobrepeso y obesidad, colocando en evidencia este problema de malnutrición en los niños, y transformándose así en una herramienta fundamental para la prevención de enfermedades crónicas en etapas tempranas de la vida. González y Pino en Chile¹⁴ mostraron una mayor proporción de niños desnutridos, con sobrepeso y obesos, y menos niños con estado nutricional normal al comparar ambos patrones de referencia, con un comportamiento similar a nuestro estudio, ameritando por lo tanto cuidado y atención nutricional.

En la valoración nutricional usando el indicador T/E, se encuentra una mayor frecuencia de detección de casos de desnutrición crónica en

sus tres fases: riesgo, moderada y severa, cuando usamos la referencia de la OMS comparado con el uso del patrón del NCHS. Estos datos coinciden con los resultados del estudio de Nuriddin y col en Pakistán¹² quienes evidencian una mayor frecuencia de déficit de talla para la edad con el patrón de la OMS al compararlo con el patrón del NCHS (36,7% vs. 29,1%).

En Antioquia, Colombia, Álvarez y col²¹, muestran claramente que con los valores de referencia de la OMS la curva se desplaza hacia la izquierda, lo cual indica que es un patrón de crecimiento más exigente y por consiguiente la prevalencia de desnutrición crónica será mayor que la encontrada según las referencias del NCHS; la prevalencia de desnutrición crónica en estos niños, según las normas de la OMS se incrementó en 4,8%. Esto es similar a lo publicado por otros autores en Bangladesh³⁰, Colombia³¹ y en Centroamérica²⁵, donde señalan que el indicador T/E registró mayor prevalencia de talla adecuada en niños clasificados con las tablas del NCHS, mientras que la clasificación de desnutrición crónica fue mayor al emplear los estándares de la OMS. Un estudio realizado en India, Perú y Vietnam en niños entre 6 y 17,9 meses valorando los indicadores P/T y P/E con NCHS y OMS, encontró mayor proporción de niños con desmedro (término utilizado para referirse a T/E baja)³²; es por esto que el número de niños con talla adecuada para la edad, es mayor con NCHS en relación estándares de la OMS que reporta mayor talla baja o desnutrición crónica.

Por otro lado, Benjumea y col³³, evaluaron la concordancia de la T/E, en 2598 niños indígenas colombianos utilizando las tablas de NCHS y OMS; señalaron que más de uno de cada cuatro menores, presentó déficit de talla con ambas referencias antropométricas. El déficit de talla fue superior al usar el patrón de la OMS, este aumentó con la edad. Los autores reportan que la concordancia entre las dos referencias fue buena en los niños de ambos sexos y en todas las edades, difiriendo de nuestra investigación que presenta una concordancia débil. Por lo general se encuentra que los indígenas tienen talla más baja, y se vincula a la genética, sin embargo, en la

actualidad podría deberse también a los mayores grados de marginalidad y discriminación en los que viven los indígenas en la mayoría de los países.

Con respecto a la valoración nutricional, recientemente López-Blanco y col³⁴, resaltan que el compromiso es brindar el máximo cuidado y asistencia a los niños en los diferentes niveles de atención de salud, resaltando la importancia del crecimiento, la maduración y el estado nutricional como indicadores positivos de la salud de niños y adolescentes, por lo que plantean una guía de manejo clínico, donde se proporciona información sobre aspectos básicos del crecimiento y desarrollo e información sobre patrones de referencia nacionales e internacionales y los valores límite (“puntos de corte”) recomendados para establecer criterios de normalidad, déficit/retardo o exceso/adelanto en las variables e indicadores estudiados, donde se incluye el Estudio Multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2006) y los valores de referencia oficiales para Venezuela que son los del Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela (ENCDH). Hacen énfasis en el manejo e interpretación de gráficas con la integración de elementos antropométricos, clínicos, bioquímicos y dietéticos necesarios para la orientación diagnóstica, se presentan diagramas de flujo para la evaluación en atención primaria y en atención secundaria: Evaluación inicial y seguimiento, donde se especifican: indicador, referencia(s), valores límite recomendados y la conducta a seguir, mediante enlaces dirigidos a la página web de la Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura (SVPP: www.pediatria.org.ve), respaldado también en el consenso sobre nutrición en los primeros 1000 días³⁵ de la SVPP.

De acuerdo a nuestros resultados, se concluye que, similar a la mayoría de estudios comparativos de los patrones de crecimiento disponibles actualmente, el patrón de referencia de la OMS detecta un mayor número de niños menores de cinco años con desnutrición en sus tres fases (aguda, global y crónica) y además los detecta en sus formas más severas, permitiendo así

una intervención más oportuna y agresiva para disminuir las complicaciones en el estado de salud de los niños. La concordancia entre los dos patrones de referencia evaluados, medida a través del índice kappa, muestra concordancia débil para todos los indicadores evaluados, sin embargo cuando se evalúan por grupo etario, esta concordancia mejora significativamente en los niños menores de dos años. Es importante utilizar estas normas, ya que permiten valorar el estado de nutrición y crecimiento de los niños venezolanos con estándares que reflejan de manera más adecuada el crecimiento con niños alimentados al seno materno y en condiciones de salud y ambientales ideales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lozano de la Torre M. Nuevo patrón de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud basado en lactantes amamantados. *An Pediatr (Barcelona)* 2007;66:177-183.
- Rivera J. Referencia del crecimiento: un instrumento en el contexto de la atención primaria de salud. Accesado en mayo 2020. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/ad/fch/nu/MEX04_Reunion.htm 2004.
- Gómez-Campos R, Arruda M, Luarte-Rocha C, Urra C, Almonacid A, Cossio-Bolaños M. Enfoque teórico del crecimiento físico de niños y adolescentes. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2016; 20:244-253.
- Henríquez G, Dini E. Evaluación del estado nutricional. Nutrición en Pediatría. Tomo I. Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo CANIA. 2ed, 2009. Accesado en febrero 2020. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-573550>.
- Montesinos H. Crecimiento y antropometría: aplicación clínica. *Acta Pediatr Mex* 2014; 35:156-165.
- Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un comité de expertos de la OMS. Ginebra, 1995. Accesado en octubre 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42132>.
- National Center for Health Statistics. Growth curves for children birth to 18 years: United States Department of Health Education and Welfare, Vital and Health Statistics; 1977 Series 11. Nb.165.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Patrones de crecimiento infantil de la OMS. Métodos y desarrollo. Suiza, 2008. Accesado en octubre 2019. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/tr_summary_spanish_rev.pdf.
- De Onis M, Onyango A, Broeck JV, Chumlea C, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25:S27-36.
- WHO child growth standards: methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length weight-for-height, body mass index-for-age. Geneva. World Health Organization, 2006. Accesado en enero 2019. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/publications>.
- OMS. Los nuevos patrones de crecimiento infantil de la OMS. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2007;9:339-50.
- Nuruddin R, Kin Lim M, Hadden W, Azam I. Comparison of estimates of under-nutrition for pre-school rural Pakistani children based on the WHO standard and the National Center for Health Statistics (NCHS) reference. *Public Health Nutr* 2009;12:716-722.
- Silveria C, Beghetto M, Carvalho P, Mello E. Comparison of NCHS, CDC and WHO growth charts in the nutritional assessment of hospitalized children up to five years old. *Nutr Hosp* 2011;26:465-471.
- González M, Pino L. Estudio comparativo de las curvas de crecimiento NCHS/OMS: evaluación del estado nutricional e implicancias en un centro de salud familiar. *Rev Chil Nutr* 2010;37:169-177.
- Álvarez M, López A, Estrada A. Estado nutricional de niños de Antioquia, Colombia, según dos sistemas de referencia. *Rev Panam Salud Pública* 2009;25:196-203.
- Tapia M, Puche M, Pieters A, Marrero J, Clavijo S, Gutiérrez A, Machado-Allison C, Rafalli S, Herrera M, Landaeta M y col. Seguridad alimentaria y nutricional en Venezuela. En: Red Interamericana de Academias de Ciencias (IANAS) Retos y Oportunidades de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en las Américas. 1 edición. México: 2017. p. 595-635. Accesado en enero 2020. Disponible en: <https://www.fundacionbengo.org/wp-content/uploads/publicaciones/Seguridad-alimentaria-y-nutricional-en-Venezuela.pdf>.
- Cáritas de Venezuela. Monitoreo de la situación nutricional en niños menores de 5 años. Venezuela, Distrito Capital, Vargas, Miranda y Zulia. Marzo - Abril 2017. Accesado en octubre 2019. Disponible en: <https://www.slan.org.ve/descargas/Tercer-Boletin-Saman-Marzo-Abril-2017-Caritas-de-Venezuela.pdf>.

18. Weiner JS, Lourie JA. Human biology: a guide to field methods. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1969. IBP Handbook No. 9.
19. National Health Survey (NCHS). Growth curves for children birth - 18 years. Series 11. No. 165. Hyatisville: United States Department of Health Education and Welfare. 1977. Accesado en septiembre 2019. Disponible en: <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a433981>.
20. WHO Anthro para computadoras personales, versión 3, 2009: Software para evaluar el crecimiento y desarrollo de los niños del mundo. Ginebra, OMS 2009. Accesado en enero 2020. Disponible en: <http://www.OMS.int/childgrowth/software/en/>.
21. Álvarez L, Estrada A, Goetz J, Carreño C. Análisis de datos antropométricos de la población menor de 18 años de Medellín usando los estándares de la Organización Mundial de la Salud y su adaptación para Colombia propuesta por el Ministerio de la Protección Social. *Perspectiv Nutr Hum* 2012;14:33-45.
22. Wang Y, Chen C. Analysis of children's nutritional status based on WHO children growth in China. *Wei Sheng Yan Jiu* 2007;36:203-206.
23. Martínez R, Fuentes M. Contraste entre los patrones de crecimiento NCHS y los nuevos patrones OMS para la población mexicana menor de 5^a años en un centro de salud. *Diferencia en las estimaciones. Rev Med Invest* 2013;1:74-79.
24. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Garza C, Yang H. Comparison of the WHO child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006;9:942-947.
25. Observatorio Regional de Seguridad Alimentaria y Nutricional. ¿Ha crecido Centroamérica? Situación antropométrica - nutricional en niños menores de 5 años de edad en Centroamérica y República Dominicana para el período 1965-2006. PRESANCA. El Salvador. Centroamérica. Accesado en enero 2021. Disponible en: www.sica.int/presanca Nota técnica. 2009.
26. Isanaka S, Villamor E, Shepherd S, Grais R. Assessing the impact of the introduction of the WHO Growth Standards and weight-for-height Z score criterion on the response to treatment of severe acute malnutrition in children: secondary data analysis. *Pediatrics* 2009;123:e54-e59.
27. Velásquez C, Bermúdez J, Echeverri C, Estrada A. Clasificación de niños colombianos con desnutrición según la referencia NCHS o el estándar OMS. *ALAN* 2011;61:353-360.
28. Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo (CANIA). Consulta externa. Asistencia de los pacientes pediátricos a CANIA según diagnóstico nutricional. Caracas, Venezuela 2016. Accesado en octubre 2020. Disponible en: www.cania.org.ve/estadisticas/triaje/.
29. Onyango A, de Onis M, Caroli M, Shah U, Sguassero Y, Redondo N, Caroli B. Field-testing the WHO child growth standards in four countries. *J Nutr* 2007;137:149-152.
30. Sepúlveda CN, Ladino L. Comparación de la clasificación de cien niños entre los 2-18 años según los estándares de crecimiento de la OMS 2006-2007 y las tablas de NCHS/CDC 2000. *Rev Gastrohnp* 2011;13:10-16.
31. Benjumea MV, Rueda A, Rodríguez M. Concordancia en la talla para la edad entre diferentes referencias de crecimiento. Caldas, Colombia 2006-2009. *Rev Esp Salud Pública* 2012;86:393-407.
32. Fenn B, Penny ME. Using the new World Health Organization growth standards: differences from 3 countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:316-321.
33. Benjumea-Rincón MV, Parra-Sánchez JH, Ocampo-Téllez PR. Concordancia en la talla para la edad entre referencias NCHS y OMS en indígenas colombianos. *Rev Salud Pública* 2016;18:503-515.
34. López- Blanco M, Macías-Tomei C, Mariño-Elizondo M, Rojas-Loyola G. Evaluación del crecimiento, la maduración y el estado nutricional en atención primaria y secundaria. *Arch Ven Puer Ped* 2018;81:56-64.
35. López- Blanco M, Macías-Tomei C, Mariño-Elizondo M, Rojas-Loyola G. Crecimiento, desarrollo y estado nutricional de los niños desde la etapa prenatal hasta los 23 meses. *Arch Ven Puer Ped* 2020; 83Suppl4:S35-S44.

AMILOIDOSIS PRIMARIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 162-167

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de amiloidosis primaria de glándula tiroides.

Caso Clínico: Paciente femenina de 55 años quien consultó por presentar aumento de volumen de la región cervical anterior que fue aumentando en forma progresiva. Al examen físico, la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño, firme y multinodular a la palpación (bocio grado 3). No se encontraron signos o síntomas sugestivos de posible alteración de la función tiroidea. Las pruebas de función tiroidea mostraron valores tanto de hormonas como de anticuerpos normales. Las imágenes de ecografía de la glándula tiroidea mostraron bocio difuso con realce heterogéneo sin nódulos con límites claros. La tomografía computarizada con contraste mostró que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño con múltiples nódulos mal definidos. Se decidió realizar tiroidectomía total. El examen anatomopatológico microscópico reveló depósitos prominentes positivos a la tinción con rojo Congo y con birrefringencia verde bajo microscopía de luz polarizada, consistente con sustancia amiloide.

Conclusión: La amiloidosis es el depósito de sustancia extracelular anormal, que puede ocurrir en varios tejidos. La amiloidosis de la glándula tiroides es muy rara y provoca bocio que, en algunos casos, es rápido y progresivo. El mecanismo causal no está claramente definido. Aunque la tiroides puede estar afectada desde el punto de vista anatómico, los pacientes generalmente son eutiroides. El diagnóstico definitivo es solo posible con la confirmación histopatológica de los depósitos de la sustancia dentro de la glándula. La resección total de la tiroides es necesaria para el diagnóstico y tratamiento definitivo.

Palabras clave: Amiloidosis primaria; tiroides; amiloidosis; amiloide.

PRIMARY AMYLOIDOSIS OF THYROID GLAND

ABSTRACT

Objective: To present a case of primary amyloidosis of thyroid gland.

Case Report: 55-year-old female patient who consulted due to an increase in the volume of the anterior cervical region that was increasing progressively. On physical examination, the thyroid gland was enlarged, firm and multinodular on palpation (goiter grade 3). No signs or symptoms suggestive of possible thyroid function alteration were found. Thyroid function tests showed normal levels of both hormones and antibodies. Ultrasound images of the thyroid gland showed diffuse goiter with heterogeneous enhancement without nodules with clear boundaries. Contrast computed tomography showed that the thyroid gland was enlarged with multiple ill-defined nodules. It was decided to perform total thyroidectomy. Microscopic pathological examination revealed prominent deposits positive to Congo red staining and with green birefringence under polarized light microscopy, consistent with amyloid substance.

Conclusions: Amyloidosis is the deposition of abnormal extracellular substance, which can occur in various tissues. Amyloidosis of the thyroid gland is very rare and causes goiter which, in some cases is rapid and progressive. The

Artículo recibido en: Marzo 2021. Aceptado para publicación en: Junio 2021.

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

causal mechanism is not clearly defined. Although the thyroid may be anatomically affected, patients are generally euthyroid. The definitive diagnosis is only possible with the histopathological confirmation of the deposits of the substance within the gland. Total resection of the thyroid is necessary for definitive diagnosis and treatment.

Key words: Primary amyloidosis; thyroid; amyloidosis; amyloid.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es causada por la presencia de depósitos proteicos extra-celulares patológicos de proteínas insolubles que forman una lesión eosinofílica homogénea en diferentes órganos y tejidos¹. La amiloidosis primaria es también conocida como amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas². Las sub-unidades de bajo peso molecular sufren de cambios estructurales que conducen a estas proteínas a plegarse en forma incorrecta, de la estructura espiral normal de tipo α en una placa corrugada de tipo β , que compromete la función tisular y produce un efecto de masa en el órgano afectado³.

La amiloidosis primaria de la glándula tiroides es debida a depósitos de las cadenas de inmunoglobulinas, causada por discrasias de células plasmáticas monoclonales o trastornos linfoproliferativos⁴. Aunque la infiltración de amiloide microscópica sub-clínica es común en pacientes con amiloidosis sistémica, el bocio clínicamente aparente debido a grandes cantidades de depósitos es extremadamente rara. La función tiroidea en la mayoría de estos casos está conservada. El diagnóstico suele realizarse con la evaluación anatomopatológica^{1,2}. Se presenta un caso de amiloidosis primaria de glándula tiroides.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 55 años quien consultó por presentar bocio que fue aumentando en forma progresiva desde hacía 14 meses, sin signos de compresión ni evidencia de alteraciones de la función tiroidea. Negaba antecedentes personales o familiares de enfermedades, inflamatorias, infecciosas, amiloidosis o patologías tiroideas. La paciente estaba clínicamente estable con temperatura corporal de 36,7°C, presión

arterial de 100/80 mm de Hg, frecuencia cardiaca 82 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto. El cuello presentaba aumento de volumen en la zona anterior con la glándula tiroides aumentada de tamaño, firme, multinodular y ligeramente doloroso a la palpación (bocio grado 3), sin evidencia de cambios cutáneos o extensión retroesternal. No se encontraron signos o síntomas sugestivos de posible alteración de la función tiroidea (hipo- o hipertiroidismo). El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina 11 g/dL, cuenta blanca 10.100 leucocitos/mm³, neutrófilos 75%, plaquetas 325.000 x mm³, albumina 3,3 g/dL, velocidad de sedimentación globular 95 mm/h, creatinina de 0,8 mg/dL y proteína C reactiva 20 mg/dL (valor normal de 0 – 0,5 mg/dL). Los valores de electrolitos, función hepática y renal estaban dentro de límites normales. Las pruebas de función tiroidea mostraron valores de T3 de 1,42 ng/dL (valor normal 0,63 – 2,00 ng/dL), T4 libre de 1,64 ng/dL (valor normal 0,89 – 1,79 ng/dL), hormona tiroestimulante 0,30 mUI/L (valor normal 0,17 – 4,05 mUI/dL), anticuerpos contra receptor de hormona tiroestimulante 4,88 UI/L (valor normal de 0 – 9 UI/L), anticuerpo antiperoxidasa tiroidea 2,1 UI/mL (valor normal menor de 20 UI/mL) y anticuerpo antitiroglobulina 6,9 UI/mL (valor normal menor de 30 UI/mL).

La radiografía simple de tórax no mostró alteraciones ni desviación de la tráquea. Las imágenes de ecografía de la glándula tiroidea mostraron bocio difuso con realce heterogéneo en ambos lóbulos tiroideos, pero sin nódulos con límites claros (figura 1). El lóbulo derecho medía 7,2 x 3,4 x 3,1 centímetros y el izquierdo medía 10,8 x 4,6 x 4,3 centímetros, sin adenopatías. La

tomografía computarizada con contraste mostró que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño con múltiples nódulos mal definidos de alta - baja densidad y el parénquima parecía reemplazado por tejido graso. La gammagrafía tiroidea demostró distribución reducida y marcadamente heterogénea del radiomarcador. (figura 2).

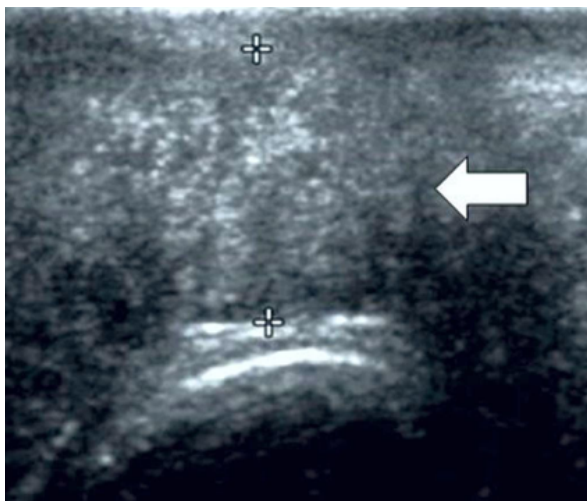


Fig. 1. Imagen ecográfica que muestra marcado aumento de volumen de la glándula tiroides. La flecha indica una zona de alta ecogenicidad y eco-estructura heterogénea.



Fig. 1. Gammagrafía tiroidea que muestra captación difusa de la glándula tiroides.

La paciente rechazó someterse a la realización de la biopsia con aguja fina. En vista de los hallazgos, y luego de la discusión con el servicio de cirugía, se tomó la decisión de realizar tiroidectomía total debido al aumento de volumen nodular de la glándula tiroides, además de la necesidad de excluir la posibilidad de neoplasia maligna.

Durante la cirugía pudo observarse que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño con superficie nodular y algunos cambios lipomatosos difusos. Las glándulas paratiroides bilaterales eran normales. El análisis microscópico de la biopsia por congelación de la sección mostró tejido graso y fibroso sin crecimiento neoplásico. Se realizó la tiroidectomía total con conservación de las glándulas paratiroides.

La evaluación macroscópica demostró que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño en forma global, con superficie externa con varios nódulos de consistencia firme. La sección de la pieza mostró parénquima nodular, irregular, de colorrojizo con algunas áreas homogéneas, parduscas y brillantes. El examen anatomopatológico microscópico mostró parénquima tiroideo con folículos tiroideos residuales y dispersos de tamaño normal o dilatados en forma quística junto a depósitos prominentes, llenos de material amorfo, eosinofílico, extra-celular dentro del estroma hialinizado, positivo por la tinción con rojo Congo y la birrefringencia verde bajo microscopía de luz polarizada consistente con sustancia amiloide (figura 3). Con base en las características morfológicas, histológicas e histoquímicas, se consideró el diagnóstico definitivo de amiloidosis tiroidea.

Los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos llevaron a la búsqueda de posible amiloidosis sistémica. Los resultados de la endoscopia superior y colonoscopia, electroforesis de proteínas séricas, aspirado y biopsia de médula ósea no revelaron evidencias de enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunes o amiloidosis sistémica. La ecocardiografía no mostró evidencias de alteraciones y las imágenes de ecografía abdominal no demostraron visceromegalia. El examen

esquelético fue negativo para lesiones líticas. Todos estos resultados llevaron al diagnóstico definitivo de Amiloidosis Primaria de Tiroides. Después de 2 años de seguimiento, el paciente ha permanecido sin sintomatología ni evidencia de recurrencia de la enfermedad.

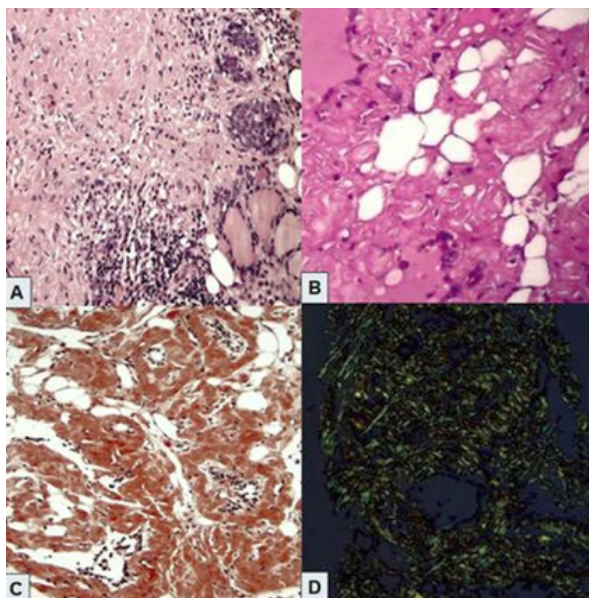


Fig. 1. Amiloidosis primaria de glándula tiroides. **A)** Estroma tiroideo reemplazado por depósitos de sustancia eosinofílica, amorfo y homogénea dentro del tejido tiroideo (coloración hematoxilina – eosina, 10X). **B)** Tejido intersticial deformado por abundante cantidad de depósito amiloide con tejido adiposo entre los folículos tiroideos (Coloración hematoxilina – eosina 400X). **C)** Porciones de tejido tiroideo teñidas de rojo Congo en la microscopia de luz. **D)** Birrefringencia de color verde manzana bajo la luz polarizada (coloración rojo Congo 200X).

Los depósitos de amiloide pueden aparecer en un solo órgano (amiloidosis primaria localizada) o en múltiples órganos (amiloidosis primaria sistémica)⁴. Esta condición puede observarse en pacientes con carcinoma de tiroides medular, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, infecciones y fiebre mediterránea familiar. La amiloidosis secundaria está asociada con la producción excesiva y depósito de amiloide A en varios órganos en forma de estos depósitos^{2,4}. La

amiloidosis primaria localizada exclusivamente en la glándula tiroides es extremadamente rara y fue descrita inicialmente en 1855 asociada con amiloidosis sistémica^{5,6}.

La amiloidosis primaria de glándula tiroides está posiblemente causada por células plasmáticas clonales pre-malignas, trastornos proliferativos linfoplasmocíticos o discrasias de las células plasmáticas⁷. Las células plasmáticas tienen funciones inmunes al producir anticuerpos compuestos por 2 sub-unidades proteicas, una ligera y otra pesada, cuya función es reconocer y atacar a los patógenos. En los casos de discrasias de las células plasmáticas existe producción excesiva de anticuerpos y cadenas ligeras deformadas. Las proteínas amiloides, conocidas como cadenas ligeras kappa o lambda, se acumulan en los tejidos². Si bien solo 1% por año de estos pacientes progresará a mieloma múltiple o trastornos relacionados, prácticamente todas las discrasias de células plasmáticas malignas están asociadas a esta condición^{1,8}. En los países en vías de desarrollo, la amiloidosis generalmente aparece en el contexto de fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea y tuberculosis. En los países desarrollados, la causa más común está asociada a las discrasias de células plasmáticas⁹. El cáncer renal, carcinoma hepatocelular y linfoma también están asociados con la mayor incidencia¹⁰.

Existe escasa información sobre el curso clínico y manejo de la amiloidosis primaria de la glándula tiroides. La mayoría de los casos presentan bocio durante varios meses o años de evolución, el cual es difuso y firme. En algunas ocasiones puede ser asimétrico, nodular e indoloro. Algunos casos pueden complicarse con disfagia, disfonía y disnea. La mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones de hipotiroidismo o hipertiroidismo¹. También puede afectar al corazón, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, sistema nervioso periférico o cualquier otro órgano¹¹. En el presente caso, aunque el aumento de volumen de la tiroides fue relativamente rápido, no se encontraron evidencias de compresión de órganos vecinos ni alteraciones de la función tiroidea.

La ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética son útiles para establecer las características del aumento de volumen difuso o nodular de la glándula tiroides, pero no existen hallazgos patognomónicos o definitivos para el diagnóstico. En casos de amiloidosis primaria los depósitos de amiloide en la glándula pueden presentarse como lesiones complejas o hipoeoicas en la ecografía¹². Además, los patrones en las imágenes dependen en gran medida de la relación amiloide / tejido adiposo. En aquellos casos con gran cantidad de tejido adiposo predomina la hipodensidad tiroidea difusa con o sin calcificaciones. La resonancia magnética puede mostrar aumento de la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2. Aquellos casos con infiltración grasa generalizada y difusa pueden confundirse con tirolipomatosis⁵. En este caso, los hallazgos por imágenes fueron similares a otros casos.

El diagnóstico también puede basarse en la biopsia con aguja fina, cuyo hallazgo principal es la presencia de abundantes fragmentos de material amorfo, más sólidos e irregulares que los coloides típicos y teñidos de rosa con la coloración de hematoxilina - eosina⁷. Puede llevar al diagnóstico erróneo de carcinoma medular, ya que estos depósitos tiroideos de amiloide están presentes en más de 80% de los casos de cáncer tiroideo medular y en 30% - 80% de los casos de amiloidosis^{11,13}.

Los hallazgos anatomopatológicos patognomónicos de la amiloidosis son infiltración extensa y generalizada de depósitos de amiloide, detectados en forma de sustancia amorfa, con evidencia de distorsión folicular y metaplasia grasa¹⁴. La coloración rojo Congo evaluada con luz polarizada muestra hebras teñidas positivamente y exhiben la característica birrefringencia verde manzana de los depósitos¹¹. Esto es especialmente útil en pacientes que no presentan bocio ni alteraciones de la función tiroidea⁹. Una teoría propone que estos depósitos comprometen la función vascular llevando a isquemia relativa causando que los fibroblastos del estroma sufran metaplasia que llevan a la aparición del tejido interpuesto entre los

vasos tiroideos, es otro hallazgo característico^{1,2}. La presencia de amiloide en muestras de tejido tiroideo, junto con características clínicas, debe llevar a la sospecha de cáncer tiroideo medular. La inmunotinción positiva para calcitonina en las muestras de la neoplasia muestra una distribución intratumoral limitada a diferencia de la más amplia observada en la amiloidosis de la glándula tiroides, junto a la ausencia de células neoplásicas⁶.

No existe un tratamiento médico eficaz para la amiloidosis primaria de la glándula tiroides. Por lo general, los pacientes son sometidos a tiroidectomía total si existen síntomas secundarios como compresión de órganos vecinos, posibilidad diagnóstica de neoplasias malignas y presencia de otras condiciones subyacentes. El diagnóstico definitivo está basado en la evaluación histológica exhaustiva de la pieza quirúrgica². En este caso, la decisión de realizar la cirugía estuvo basado en la sospecha diagnóstica de una neoplasia maligna, además de la posibilidad de que el crecimiento llevara a compresión de estructuras vecinas. Todo esto junto a las consideraciones estéticas para la paciente.

En todos los casos de amiloidosis es obligatorio la evaluación de una posible patología predisponente, y la posibilidad de extensión de la enfermedad, ya que puede ser la presentación inicial de alguna condición crónica. El tratamiento etiológico de la causa subyacente es obligatorio¹³. Es necesario realizar la determinación de células plasmáticas clonales pre-malignas o trastornos proliferativos linfoplasmocíticos y evaluar las concentraciones de células plasmáticas en la médula ósea, hematológica completa, concentraciones séricas de calcio, y posible presencia de lesiones óseas líticas o alteraciones renales, para descartar alteraciones malignas de células plasmática¹⁵. En este caso no fue posible encontrar ninguna patología que pudiera explicar la aparición de la lesión.

CONCLUSIÓN

La amiloidosis primaria de la glándula tiroides es una condición extremadamente rara. Es necesario

un alto índice de sospecha en pacientes con aumento de volumen de la región donde se ubica la glándula con o sin antecedentes de alteraciones predisponentes. Para realizar el diagnóstico correcto son necesarios datos clínicos, histológicos e inmunohistoquímica, que permiten diferenciarla de otras condiciones, especialmente de neoplasias malignas. La tiroidectomía total es el tratamiento de elección para estos casos, ya que es útil tanto para el diagnóstico como el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Law JH, Dean DS, Scheithauer B, Earnest F 4th, Sebo TJ, Fatourehchi V. Symptomatic amyloid goiters: report of five cases. *Thyroid* 2013;23:1490-1495.
2. Orrego JJ, Chorny JA. Amyloid goiter as the first recognizable manifestation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *AACE Clin Case Rep* 2019;5:e326-e329.
3. Jakubović-Čičkušić A, Hasukić B, Sulejmanović M, Čičkušić A, Hasukić Š. Amyloid goiter: A case report and review of the literature. *Saudi J Med Med Sci* 2020;8:151-155
4. Joung KH, Park JY, Kim KS, Koo BS. Primary amyloid goiter mimicking rapid growing thyroid malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:417-420.
5. Şeker A, Erkinüresin T, Demirci H. Amyloid goiter in a patient with rheumatoid arthritis and end-stage renal disease. *Indian J Nephrol* 2020;30:125-128.
6. Hill K, Diaz J, Hagemann IS, Chernock RD. Multiple myeloma presenting as massive amyloid deposition in a parathyroid gland associated with amyloid goiter: A medullary thyroid carcinoma mimic on intra-operative frozen section. *Head Neck Pathol* 2018;12:269-273.
7. Ibrahimov M, Yilmaz M, Kilic E, Akil F, Rasidov R, Karaman E. Rapidly progressive thyroid mass: amyloid goiter. *J Craniofac Surg* 2012;23:e555-e556
8. Hoffman JE, Dempsey NG, Sancharawala V. Systemic amyloidosis caused by monoclonal immunoglobulins: Soft tissue and vascular involvement. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:1099-1113
9. Wechalekar AD, Chakraborty R, Lentzsch S. Systemic amyloidosis due to low-grade lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:1027-1039.
10. Lari E, Burhamah W, Lari A, Alsafran S, Ismail A. Amyloid goiter - A rare case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;57:295-298.
11. Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Saliba W, D'Errico S, Pennetti Pennella F, Buttafuoco G, Provenzano D, Magro G. A rare case of primary thyroid amyloidosis. *Int J Surg Case Rep* 2018;53:179-181.
12. Aksu AO, Ozmen MN, Oguz KK, Akinci D, Yasavun U, Firat P. Diffuse fatty infiltration of the thyroid gland in amyloidosis: sonographic, computed tomographic, and magnetic resonance imaging findings. *J Ultrasound Med* 2010;29:1251-1255.
13. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. *Endocr Pract* 2010;16:1056-1063.
14. Himmetoglu C, Yamak S, Tezel GG. Diffuse fatty infiltration in amyloid goiter. *Pathol Int* 2007;57:449-453.
15. Lee YJ, Jung SJ, Kim DW, Cho HJ, Ahn KJ. Amyloid goiter mimicking subacute thyroiditis on clinical and imaging findings: A case report. *J Clin Ultrasound* 2018;46:497-500.

RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XXII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO “DRA. ELSY VELÁZQUEZ”. CARACAS, SEPTIEMBRE 2020

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 168-175

DIABETES MELLITUS (DM)

DM01.-IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL CONTROL CARDIOMETABÓLICO DE PACIENTES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Sheila Marihug Sieveret Pérez¹, Roald Eduardo Gómez Pérez¹, Alba Jeanette Salas Paredes¹, José León Tapia González², Mariela Paoli¹.

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Unidad Quirúrgica del Centro de Barinas, Barinas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Sheila Sieveret. **Email:** sheismar-19@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto cardiometabólico de la cirugía bariátrica en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo con 76 pacientes, divididos en 2 grupos, 24 (31,58%) diabéticos y 52 (68,42%) no diabéticos. Se obtuvo medición basal de variables cardiometabólicas (índice de masa corporal-IMC, glucemia, HbA1C, colesterol total-CT, cHDL, cLDL, triglicéridos-TG, presión arterial), y se evaluaron los cambios posteriores a la cirugía bariátrica, a los 3, 6 y 12 meses. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

Resultados: El grupo con diabetes presentó valores promedio iniciales significativamente más altos de glucemia, HbA1C, TG ($p<0,001$), CT y cLDL ($p<0,05$). El 95,8% de ellos mal controlados, con HbA1C promedio de 9,65%, en su mayoría (70,9%) en obesidad grado III; los no diabéticos en obesidad grado II-III (93%). La cirugía bariátrica produce mejoría en el IMC y en todas las variables cardiometabólicas desde los 3 meses. A los 12 meses de la cirugía hubo resolución del 100% de la obesidad, la DM2, la HTA, la hipertrigliceridemia, y las alteraciones en cLDL y cHDL, en los 2 grupos, así como de la hipercolesterolemia en los no diabéticos y en el 95,8% de los diabéticos.

Conclusión: La cirugía bariátrica es una opción eficaz para individuos que no logran la pérdida de peso supervisada. Sus efectos se extienden más allá de la pérdida de peso significativa, ya que también mejoran las comorbilidades asociadas con la obesidad.

Palabras clave: Obesidad; cirugía bariátrica; DM2.

DM02.-DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN DIABÉTICOS. FACTORES ASOCIADOS AL PROCESO DIAGNÓSTICO

Cristhofer Montañez, Roald Gómez-Pérez.

Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Cristhofer Montañez. **Email:** cristhoferpostgradoivss@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Examinar los factores asociados al proceso diagnóstico de la disfunción eréctil en los pacientes diabéticos que acuden a consulta externa del hospital universitario de los andes (IAHULA) de Mérida, en el año 2019.

Método: Se aplicó el IIEFQ-5 (international index of erectile function) para el diagnóstico de disfunción eréctil. A pacientes y médicos se les interrogó acerca de cómo les preguntan y cómo preguntan sobre esta patología, respectivamente.

Resultados: 70 pacientes y 38 médicos de diferentes especialidades afines fueron encuestados. 12,8% diabéticos tipo 1 y 87,1% diabéticos tipo 2. Disfunción eréctil en 71,4%, 86,6% en los sujetos de 60 años o más y 62,3% en los menores a 60 años ($p<0,05$). Mayor edad relacionada con disfunción más severa ($p<0,001$). Subregistro de la patología 90%. Los pacientes expresaron que los médicos no indagan sobre aspectos sexuales y que están de acuerdo en hablar de ello. Los médicos piensan que los problemas para el diagnóstico de disfunción eréctil son falta de disposición del paciente, falta de tiempo y falta de preparación sobre sexualidad. Ambos grupos manifestaron que la patología es competencia principalmente de urología y endocrinología.

Conclusión: La prevalencia global de disfunción eréctil en los diabéticos del estudio fue 71,4%, subregistro de 90%. Los pacientes quieren ser interrogados, los médicos coinciden en que hay que mejorar las estrategias de diagnóstico.

Palabras clave: Diabetes; disfunción eréctil; IIEFQ-5; tabú.

DM03.-PÉRDIDA DE PESO, CONTROL METABÓLICO Y EVENTOS ADVERSOS DE LOS ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE GLP1 EN DOS CENTROS DE SALUD EN VENEZUELA. "EXPERIENCIA EN UNA VENEZUELA DE DOS REALIDADES SOCIALES"

Fernando Carrera-Viñoles¹; Gestne Aure¹; Julio Rodríguez²; Wilmar Añanguren².

¹Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Centro Médico Docente La Trinidad. ²Residencia Asistencial de Medicina Hospitalaria, Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Fernando Carrera-Viñoles. **Email:** fernandojcv05@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Clásicamente las variables intervinientes como el estado socioeconómico del paciente, su capacidad de adquirir el fármaco en cuestión, acceso a orientación psicológica, atención médica oportuna y paraclínicos

rutinarios son factores decisivos en el éxito o fracaso de cualquier intervención terapéutica, sin embargo, en Venezuela se suman a éstas un sin número de factores de confusión a la hora de describir el impacto de una intervención terapéutica en el sistema público de asistencia en salud. Por otra parte, esta realidad puede ser muy distinta si es medida en el sistema de salud privado del país, donde estos aspectos son de registro rutinario.

Métodos: El presente estudio observacional analítico de corte prospectiva no contemporánea pretende explorar las diferencias en cuanto a pérdida de peso, control metabólico y eventos adversos de los análogos GLP-1 en dos centros de salud venezolanos con diferente acceso a recursos.

Resultados: Se incluyeron 34 pacientes elegibles cuya edad media fue de 54,68 años [\pm DE 12,62 años], 64% fueron pacientes femeninos, 68% cumplían terapia combinada con algún ARGLP-1 y 32% ARLGP-1 en monoterapia. El descenso de IMC de los pacientes del HVC fue de 0,0425 kg/m² [\pm DE 0,0392 kg/m²] y de HbA1c fue de 2,06% [DE 1,109%]. En los pacientes del CMDLT el descenso de HbA1c 0,091% [\pm DE 0,43%] y de 1,67 kg/m² en IMC [\pm DE 1,61 kg/m²].

Conclusión: Se pone de manifiesto que el beneficio que puede ser ofrecido por los ARGLP1 se encuentra en directa relación a la precisa indicación del fármaco.

Palabras clave: Obesidad; diabetes; ARGLP-1.

DM04.-SARCOPENIA, PRESARCOPENIA Y DINAPENIA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Isbermy Verónica Aguillón Petit, Cristal Mayerlin Sierra Castillo, Sara Camila Brito de González, Luis Flores.

Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Isbermy Verónica Aguillón. **Email:** isbermyveronica@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Manuel Camejo"

RESUMEN

Objetivo: Establecer la presencia de sarcopenia, presarcopenia y dinapenia en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2.

Métodos: Estudio clínico analítico de corte transversal, realizado en 50 pacientes, 25 postmenopáusicas diabéticas tipo 2 y 25 postmenopáusicas no diabéticas. Se realizaron medidas antropométricas, bioimpedancia eléctrica, dinamometría manual, prueba de batería corta de rendimiento físico, parámetros de laboratorio básicos y niveles séricos de vitamina D (25-OH).

Resultados: La edad promedio fue de 63,68 \pm 7,35 años, el tiempo de evolución de la diabetes entre 6 a 10 años (52%), menopausia \geq 11 años en el 62%. El 64% del total de las pacientes no realizaba actividad física regular. El índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y la circunferencia media del brazo fueron mayores en el grupo de diabéticas (p=0,001). El % de grasa fue mayor en las mujeres diabéticas (p=0,01), mientras que la fuerza muscular fue menor, aunque no llegó a ser significativa (21,88 \pm 5,53 Kg vs 27,14 \pm 5,80 Kg). Los niveles séricos de vitamina D (25-OH) fueron 12,66 \pm 0,80 ng/ml en las diabéticas y 19,54 \pm 15,98 ng/ml en controles, sin diferencias significativas, la mayoría en rangos de déficit e insuficiencia, y la correlación con el índice de masa muscular esquelética (IMME) no fue significativa.

Conclusión: En las pacientes postmenopáusicas diabéticas no se encontró sarcopenia ni presarcopenia, sin embargo, se encontró dinapenia que fue predominante en pacientes con DM tipo 2, con mayor porcentaje significativo de masa grasa.

Palabras clave: Sarcopenia; presarcopenia; dinapenia; diabetes mellitus tipo2; postmenopausia; vitamina D.

LÍPIDOS, OBESIDAD Y METABOLISMO (LOM)

LOM01.-ÍNDICE CINTURA/TALLA COMO PREDICTOR DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA

Cindy Claribel Coto Méndez¹, Nolis Camacho-Camargo², Mariela Paoli¹.

¹Servicio de Endocrinología. ²Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Cindy Coto. **Email:** dra.cindycoto@outlook.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Eduardo Coll García".

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el índice cintura/talla (ICT) como predictor de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Métodos: Se estudiaron 921 niños y adolescentes entre 9 y 18 años de edad, de instituciones educativas del Municipio Libertador. Se registraron medidas antropométricas y la presión arterial. Se determinaron glucemia, insulina y lípidos en ayunas. Se calcularon los índices ICT, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y HOMA-IR. Se clasificó a los individuos con FRCM y sin FRCM a partir de la presencia o no de 2 o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal, triglicéridos y cLDL altos, cHDL bajo, hipertensión arterial (HTA) o pre-HTA e hiperglucemia. Se evaluaron puntos de corte del ICT a través de curvas operador receptor (COR).

Resultados: El 12,9% (n=119) de los participantes presentaba 2 o más FRCM y los valores del ICT fueron significativamente mayores (p=0,0001). De acuerdo con el riesgo cardiometabólico, mediante una COR que mostró un área bajo la curva de 0,813, se obtuvo el punto de corte para el ICT de 0,50 para detectar niños y adolescentes con FRCM, sensibilidad 54,6%, especificidad de 90,4% y un odds ratio de 11,02 (IC95%: 7,17-16,92; p=0,0001). El ICT \geq 0,50 mostró riesgos (odds ratios) muy significativos para la detección de obesidad, síndrome metabólico, PreHTA-HTA, dislipidemia, elevación de insulina y HOMA-IR.

Conclusión: En esta muestra de niños y adolescentes, el ICT \geq 0,50 demostró ser un buen indicador de riesgo cardiometabólico, independientemente del sexo y la edad.

Palabras clave: Índice cintura/talla; factores de riesgo cardiometabólico.

NEUROENDOCRINOLOGÍA (NE)

NE01.-SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO SEVERO POR ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA METASTÁSICO CON DESDIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA BIHORMONAL ACTH/CRH

Fernando Carrera Viñoles¹, Paul Haiek¹, Paul Camperos¹, Victoria Barriola².

¹Servicio de Endocrinología y Metabolismo. ²Servicio de Anatomía Patológica. Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Fernando Carrera Viñoles. **Email:** fernandojcv05@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: El síndrome de Cushing ectópico (SCE) es poco común, responsable de aproximadamente el 5-20% de todos los casos de síndrome de Cushing. Curiosamente, la producción aislada de CRH a partir del cáncer de próstata comprende el 14% de los casos y, sin embargo, es una fuente extremadamente rara de ACTH ectópica (1-3%), además tiene implicaciones fisiopatológicas complejas por lo que se busca comprender su comportamiento clínico.

Caso clínico: Paciente masculino de 57 años de edad, con diagnóstico previo de hipertensión arterial, quien acude a emergencias por presentar pérdida involuntaria de peso en 2 meses, temblor fino distal y emergencia hipertensiva; paraclínicamente se evidencia hipokalemia refractaria, hiperglicemia e hipertensión de difícil manejo por lo que se plantea hipercortisolismo. Se realizan pruebas de supresión a dosis alta y bajas de dexametasona evidenciando resistencia periférica a los esteroides, se corroboró hipercortisolemia endógena dependiente de ACTH, sin evidencia de imagen sellar sugestiva de adenoma hipofisaria. Se realizan estudios de extensión donde se evidencia LOE periprostático, se realiza biopsia que corrobora el diagnóstico de adenocarcinoma prostático con desdiferenciación neuroendocrina bihormonal productor de ACTH/CRH.

Conclusión: Los mecanismos moleculares y genéticos que subyacen a la regulación fisiopatológica de la secreción de ACTH/CRH se han investigado ampliamente, sin embargo, en Venezuela hasta la fecha no se ha reportado el primer caso de secreción bihormonal de ACTH/CRH por lo que cobra más valor su divulgación, con el fin de mejorar la comprensión de este grupo de enfermedades minoritarias y estimular la investigación en el campo de la neuroendocrinología.

Palabras clave: ACTH ectópica; Síndrome de Cushing; CRH ectópica; Tumores neuroendocrinos.

NE02.-COEXISTENCIA DE CRANIOFARINGIOMA Y MENINGIOMA

Jaime Krivoy¹, Irene Stulin^{2,3}, Leidy Contreras³, Ana Cristina Haiek³.

¹Servicio de Neurocirugía, Centro Médico de Caracas. ²Servicio de Endocrinología, Centro Médico de Caracas. ³Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas. Caracas, Venezuela

Autor de correspondencia: Ana Cristina Haiek. **Email:** haiekana@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Mejor Caso Clínico"

RESUMEN

Objetivo: Describir la coexistencia de dos tipos de tumores diferentes, craneofaringioma y meningioma, en un mismo paciente, sus implicaciones clínicas y tratamiento.

Caso clínico: Paciente masculino de 68 años de edad quien acude por presentar pérdida de la memoria reciente, lenguaje incoherente, alucinaciones visuales y auditivas, astenia, adinamia y somnolencia de 3 meses de evolución. Paraclínicos: Exámenes de laboratorio en parámetros normales, salvo la glicemia en 67 mg/dl (70-100 mg/dl), sodio: 134 mmol/L (135-145) y el cortisol 8 am en 8,2 µg/dl (5-23). Resonancia magnética cerebral (RMN): lesión ocupante de espacio de componente mixto, quístico y sólido, supraselar con extensión intraventricular, compatible con craneofaringioma y meningioma de la región selar con preservación de la glándula hipofisaria.

Conclusión: Al ser el craneofaringioma combinado con meningioma un tumor de colisión extremadamente raro, encontrando en la literatura sólo 8 reportes de casos, se presenta a paciente masculino de 68 años con diagnóstico de craneofaringioma, predominantemente quístico, complicado con insuficiencia adrenal secundaria, evidenciándose de forma incidental meningioma en el estudio de RMN cerebral. El tratamiento consistió en el drenaje del componente líquido de la lesión mediante la colocación de catéter con reservorio de Ommaya, sin complicaciones, con buena evolución en el postoperatorio. El meningioma fue manejado de forma conservadora.

Palabras clave: Craneofaringioma del adulto; meningioma; insuficiencia adrenal; tumor de colisión; tumores coexistentes; pérdida de memoria.

PARATIROIDES Y HUESO (PH)

PH01.- HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE POST TIROIDECTOMIA TOTAL POR CANCER PAPILAR DE TIROIDES

Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek, Alejandra Rosales, Ligia Dayoub.

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Leidy Contreras. **Email:** leidyvy147@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Revisar las opciones de tratamiento médico y quirúrgico en casos de hipoparatiroidismo permanente post quirúrgico.

Caso clínico: Paciente femenino de 25 años de edad quien refiere IEA en el 2019 cuando comienza a presentar aumento de volumen en región anterior del cuello evidenciando en ecosonograma tiroideo nódulo en lóbulo derecho ACR TIRADS 4, en eufunción cuya PAAF ecoguiada resulta Bethesda IV. El 02-09-2020 realizan lobectomía derecha con corte congelado intraoperatorio que reporta negativo para malignidad, presenta hipocalcemia sintomática en postoperatorio inmediato de 6 mg/dl que mejora tras administración de gluconato de calcio y citrato de calcio. El resultado de biopsia definitiva B-2020-09-736 reporta Carcinoma papilar, con invasión a la capsula, márgenes libres y presencia de 1 glándula paratiroides. Es reintervenida quirúrgicamente el 22-09-2020, realizando lobectomía izquierda + istmectomía sin hallazgos de neoplasia con evidencia de otra

glándula paratiroides, posterior al cual exacerba la hipocalcemia motivo por el cual acude a nuestro servicio. Al examen físico se evidencia en cuello cicatriz en región anterior, eutrófica, sin adenomegalias. Signos de Trousseau y Chvostek positivos. Laboratorios: 28-09-2020: Ca: 7,9 mg/dl. 08-10-2020: TSH: 33,1 mUI/ml (0,3-4,0), T4L: 0,55 ng/dl (0.7-2,0), PTH; 4,0 pg/ml. Ecosonograma de celdilla tiroidea: remanente de glándula tiroidea. Diagnóstico: Condición post tiroidectomía total por cáncer papilar de tiroides complicado con hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Conclusión: El tratamiento del hipoparatiroidismo incluye calcio elemental, calcitriol, vitamina D y diuréticos tiazídicos. Aun bajo adherencia absoluta al tratamiento médico hay pacientes refractarios planteando también como una opción quirúrgica el alotrasplante de paratiroides.

Palabras clave: Hipoparatiroidismo post quirúrgico; cáncer papilar de tiroides; hipocalcemia; alotrasplante de paratiroides.

TIROIDES (T)

T01.-TIROIDITIS DE RIEDEL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Vicente Román, Marly Vielma.

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Vicente Román. **Email:** dr_leo86@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer la evolución de un caso poco frecuente de Tiroiditis de Riedel.

Caso clínico: Masculino de 48 años, quien inicia su enfermedad actual hace 2 años caracterizada por sensación opresiva en el cuello, exacerbado al realizar esfuerzo físico, con ultrasonido y perfil tiroideo sin alteraciones. Un año después, se asocia aumento brusco de volumen, disfagia, disnea y pérdida de peso. Sin antecedentes personales ni familiares pertinentes. Examen físico: bocio grado III, indoloro, pétreo, sin frémito, signo de Pemberton positivo, con adenopatías laterocervicales derechas. Ultrasonido tiroideo: lóbulo derecho volumen 48,5 cc, contornos regulares, parénquima dishomogéneo, nódulo hipoecoico, de bordes gruesos de 5,0 x 4,0 x 4,3 cm, volumen 43 ml; lóbulo izquierdo: volumen 6,5 cc contornos regulares, parénquima homogéneo, sin quistes o nódulos. TSH: 0,72 uUI/ml, T4L:1,3 ng/ml. El 10/11/2020 es sometido a tiroidectomía parcial, Biopsia: extensa fibrosis con infiltrado inflamatorio mixto, sin células atípicas, estruma de Riedel. En control post quirúrgico se inicia tratamiento con levotiroxina 100 mcg, prednisona 50 mg y tamoxifeno 20 mg, con mejoría clínica significativa.

Conclusión: La tiroiditis de Riedel es una patología poco frecuente y predomina en mujeres, su tratamiento actualmente es controversial, sin embargo, se han obtenido buenos resultados con tamoxifeno el cual inhibe la proliferación fibroblástica y epitelial.

Palabras clave: Estruma de Riedel; tamoxifeno; prednisona; tiroiditis fibrosa.

T02.-CORRELACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DE NÓDULOS TIROIDEOS CITOLÓGICAMENTE BENIGNOS

Dora Millar¹, Pablo Vallone², Karla González², Doumar Mendoza³, Nicolás Cirigliano⁴.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Dr. Domingo Luciani. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Domingo Luciani. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Vargas de Caracas. ⁴Urológico San Román. Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Dora Millar. **Email:** doramillarg@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional “Dr. Miguel Ruíz Guía”.

RESUMEN

Objetivo: Correlacionar las características ultrasonográficas de nódulos tiroideos con citología benigna de pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, Caracas, Venezuela.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal. Se evaluaron las características ultrasonográficas (tamaño, composición, ecogenicidad, bordes, presencia de calcificaciones, patrón según ATA, 2015) de 30 nódulos tiroideos con citologías benignas (categoría II del Sistema Bethesda) y sus subcategorías (nódulo folicular benigno, tiroiditis linfocítica crónica, tiroiditis granulomatosa y otros), en el período comprendido entre Abril-Junio 2018.

Resultados: El 86% de los nódulos tuvieron un tamaño entre 1 y 3 cms y 14% fueron mayores de 3 cm; 80% fueron sólidos y 20% ecomixtos; 50% fueron hipoeoicos, 33% isoecoicos y 17 % hiperecoicos; 93% presentaron bordes regulares y 7% irregulares; 74% no presentaron calcificaciones, 13% presentaron macrocalcificaciones y 13% microcalcificaciones; 20% presentaron Patrón de Sospecha Alta, 26% de Sospecha Intermedia, 34% de Sospecha Baja y 20% de Sospecha muy Baja. En cuanto a las subcategorías citológicas, 76% correspondieron a nódulo folicular benigno y 24% a tiroiditis linfocítica crónica. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características ultrasonográficas entre las subcategorías de los nódulos citológicamente benignos.

Conclusión: La mayoría de los nódulos tiroideos benignos por PAAF son sólidos, de bordes regulares y sin calcificaciones. Una proporción menor puede presentar características ultrasonográficas de riesgo para malignidad. El ultrasonido tiroideo es útil para el diagnóstico, indicación de PAAF y seguimiento de los nódulos. Se recomienda repetir la PAAF en los nódulos citológicamente benignos con características ultrasonográficas de alta sospecha.

Palabras clave: Nódulo tiroideo; punción por aspiración con aguja fina; ultrasonido; nódulo folicular benigno; tiroiditis crónica.

Índice acumulado 2021

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1):1-69.

CONTENIDO:

Editorial

LA HISTORIA CIENTÍFICA DE NUESTRA SOCIEDAD PLASMADA EN SU REVISTA DURANTE 18 AÑOS DE EXCELENTE PRODUCCIÓN.

Ingrid Yépez. Pág: 1-3.

Revisiones

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OBESIDAD METABÓLICA CON PESO NORMAL.

Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 4-12.

CORAZÓN COMO ÓRGANO ENDOCRINO-METABÓLICO.

Héctor Triana-Alcivar, Jordy Ureta-Pilligua, Ronny Richard Mera-Flores, Leonardo Bermúdez Cevallos, Yokasta Rivadeneira Mendoza. Pág: 13-26.

Originales

CIRCUNFERENCIA DE CUELLO COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL DE ESCOLARES Y ADOLESCENTES: RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA.

Nolis Camacho-Camargo, Sofía Alvarado-Camacho, Jorge Alvarado-Colmenares, Rosanna Cicchetti, Mariela Paoli. Pág: 27-40.

ATERACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS.

Darwing Villalta, Yannely Carrero, Tibisay Miranda, José Donis, Maite González, Mariela Paoli. Pág: 41-53.

Casos Clínicos

DEFICIENCIA AISLADA IDIOPÁTICA DE PROLACTINA.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 54-60.

HIPERPARATIROIDISMO INDUCIDO POR LITIO.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 61-66.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(2): 70-115.

CONTENIDO:

Editorial

LA ENDOCRINOLOGÍA INFANTO JUVENIL EN VENEZUELA. RESEÑA HISTÓRICA

Hernán Nieves Berti. Pág: 70-72.

Revisión

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y SU RELACIÓN CON EL DAÑO CARDIOVASCULAR. ANÁLISIS DEL EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA TSH. REVISIÓN NARRATIVA.

Nadia Diego Tene, Geritza Urdaneta, Nelson Muñoz, Adriana Pedreáñez. Pág: 73-82.

Originales

CONOCIMIENTO DE PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2 SOBRE SU ENFERMEDAD.
Velásquez E., Hernández P. Pág: 83-96.

FRECUENCIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL 450 EN LA CIUDAD DE DURANGO, MÉXICO.

Edgar García-Torres, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas- González. Pág: 97-104.

Casos Clínicos

VIRILIZACIÓN CAUSADA POR TUMOR OVÁRICO DE CÉLULAS ESTEROIDEAS SIN OTRA ESPECIFICACIÓN.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 105-112.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 116-179

CONTENIDO:

Editorial

MENSAJE DE LA NUEVA JUNTA DIRECTIVA SVEM.

Roald Gómez Pérez. Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, periodo 2021-2023.
Pág: 116-117.

Revisión

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: ACTUALIZACIÓN ETIOLÓGICA, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
Yajaira Briceño, Mariela Paoli. Pág: 118-137.

Originales

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TUMORES HIPOFISARIOS EN LA CONSULTA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA.

Joanna López Ruíz, Ligia María Dayoub Mejías, María Gabriela Troncone. Pág: 138-148.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO NCHS Y OMS EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.

Torres-Páez Fidel, Camacho-Camargo Nolis, Cicchetti Rosanna, Paoli Mariela. Pág: 149-161.

Caso Clínico

AMILOIDOSIS PRIMARIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 162-167.

RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XXII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO "DRA. ELSY VELÁZQUEZ". CARACAS, SEPTIEMBRE 2020. Pág: 168-175.

ÍNDICE ACUMULADO. Pág: 176-177.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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