

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

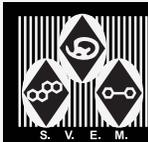
Volumen 20 número 3: septiembre - diciembre 2022 ISSN:1690-3110



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

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



## COMITÉ EDITOR

### EDITORA DIRECTORA

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

### EDITORA DE PRODUCCIÓN

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

### EDITORES ASOCIADOS

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

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

**Dra. Joalice Villalobos.** *Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas 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 Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

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

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

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

### COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

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

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

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

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

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2021-2023.

### PRESIDENTE:

**Roald Gómez.**

### 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

- AYUNO INTERMITENTE: MODA O CIENCIA.** 130  
Marcos M. Lima-Martínez.

## Revisión

- INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA.** 132  
Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil.

## Originales

- IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL CONTROL CARDIOMETABÓLICO DE PACIENTES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2.** 143  
Sheila Sieveret, Roald Gómez-Pérez, Alba Salas Paredes, José León Tapia González, Mariela Paoli.
- TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL BAJO TERAPIA CON INSULINA VERSUS METFORMINA: UNA REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA.** 158  
Isabel Bastos, Vânia de Oliveira, Flávia Gonçalves, Ângela Sousa Silva, Miguel Saraiva, Maria Tarrío.

## Casos Clínicos

- TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY DEBIDO A DEFICIENCIA DE LA 5A-REDUCTASA.** 173  
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.
- SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO SECUNDARIO A TUMOR CARCINOIDE TÍMICO.** 178  
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.

- Resúmenes presentados en el XVIII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dr. Franklyn Ablan Candia”. Caracas, septiembre 2022.** 185

- Índice acumulado.** 202

- Instrucciones a los autores.** 204

# Contents

---

## Editorial

- INTERMITTENT FASTING: FASHION OR SCIENCE.** 130  
Marcos M. Lima-Martínez.

## Review

- PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY.** 132  
Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil.

## Originals

- IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON THE CARDIOMETABOLIC CONTROL OF PATIENTS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS.** 143

Sheila Sieveret, Roald Gómez-Pérez, Alba Salas Paredes, José León Tapia González, Mariela Paoli.

- HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES ON INSULIN VERSUS METFORMIN THERAPY: AN EVIDENCE-BASED REVIEW.** 158

Isabel Bastos, Vânia de Oliveira, Flávia Gonçalves, Ângela Sousa Silva, Miguel Saraiva, Maria Tarrío.

## Clinical Cases

- 46,XY SEXUAL DIFFERENTIATION DISORDER DUE TO 5-ALPHA-REDUCTASE DEFICIENCY.** 173  
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.

- ECTOPIC CUSHING SYNDROME SECONDARY TO THYMIC CARCINOID TUMOR.** 178  
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil.

- Abstracts presented at the XVIII Venezuelan Congress of Endocrinology and Metabolism “Dr. Franklyn Ablan Candia. Caracas, September 2022.** 185

- Cumulative index.** 202

- Instructions to authors.** 204

## AYUNO INTERMITENTE: MODA O CIENCIA.

Marcos M. Lima-Martínez.

Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo A del Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 130-131

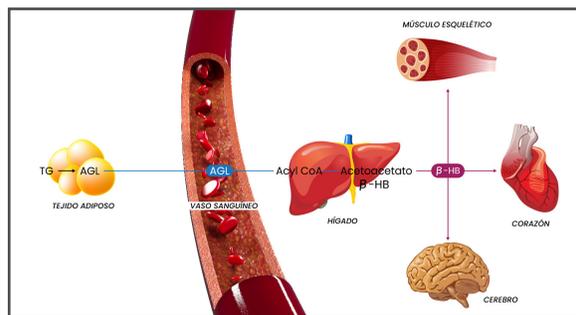
La obesidad incrementa el riesgo de presentar enfermedades crónicas como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad arterial coronaria, por lo que una alimentación saludable y la práctica regular de ejercicio resultan indispensables como herramientas de prevención primaria<sup>1</sup>.

En los últimos años, un cuerpo creciente de evidencia ha demostrado que el ayuno intermitente podría ser una estrategia nutricional adecuada para la pérdida de peso<sup>2</sup>. Este método consiste en alternar períodos largos de restricción energética (ayuno) con períodos cortos de alimentación. Por tanto, existe una amplia variedad de métodos de ayuno intermitente, entre los más conocidos se encuentran el de 16 horas de ayuno con 8 horas de ventana de alimentación, los ayunos de días alternos o incluso los ayunos 5:2 caracterizados por 2 días de ayuno a la semana<sup>2</sup>.

Fisiológicamente, al sobrepasarse las 12 horas de ayuno, se agotan los depósitos de glucógeno en el hígado y los triglicéridos presentes en el tejido adiposo se degradan para formar ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos libres pasan a la circulación y llegan al hígado donde son convertidos en cuerpos cetónicos, acetoacetato y  $\beta$  hidroxibutirato que pueden ser usados como fuente de energía por muchos órganos, especialmente el cerebro durante el ayuno (figura 1). Por tanto, la combinación de períodos de ayuno prolongado con lapsos cortos de ingesta de alimentos pudiera ofrecer una alternativa eficaz para la reducción del tejido adiposo.

Al realizar una revisión sistemática de los estudios que evalúan la eficacia del ayuno intermitente, es

posible hacer una distinción entre: a) estudios que controlan calorías en los grupos estudiados y b) estudios *ad libitum* donde los participantes pueden comer lo que gusten, es decir, donde no se controlan las calorías ingeridas en los grupos. De éstos, los primeros estudios parecen ser los más adecuados para evaluar si en efecto el ayuno intermitente ofrece beneficios adicionales a una dieta de restricción calórica convencional.



**Fig. 1.** Efectos fisiológicos del ayuno prolongado: al sobrepasarse las 12 horas de ayuno, los triglicéridos (TG) presentes en el tejido adiposo se degradan para formar ácidos grasos libres (AGL), los cuales pasan a la circulación y llegan al hígado donde son convertidos en cuerpos cetónicos, acetoacetato y  $\beta$  hidroxibutirato ( $\beta$ -HB). El  $\beta$ -HB puede ser usado como fuente de energía por muchos órganos, como el cerebro, el corazón y el músculo esquelético.

Al respecto, un estudio reciente evaluó a 139 sujetos obesos que fueron distribuidos al azar en dos grupos, un grupo de ayuno intermitente donde solo podían comer de 8:00 am a 4:00 pm y un grupo sin horario restringido de alimentación. Ambos grupos estaban en restricción calórica, es decir, los hombres podían consumir entre 1500 –

Artículo recibido en: agosto 2022. Aceptado para publicación en: agosto 2022.

Dirigir correspondencia a: Marcos Lima-Martínez. Email: marcosmlimamartinez@gmail.com

1800 kcal por día y las mujeres de 1200 – 1500 kcal por día. Estos sujetos fueron seguidos a lo largo de 12 meses y se observó que ambos grupos perdieron peso, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos. De igual forma, no hubo diferencias significativas entre los grupos en circunferencia abdominal, presión arterial y variables de composición corporal, lo que lleva a concluir que el ayuno intermitente no fue más beneficioso que una dieta de restricción calórica convencional para pérdida de peso y disminución de grasa corporal<sup>3</sup>. Estos hallazgos también han sido evidenciados en otros estudios con tiempos de seguimiento más cortos<sup>4</sup>.

A pesar de ello, existe evidencia que muestra que el ayuno intermitente ofrece beneficios cardiometabólicos independientes a la pérdida de peso. De hecho, un estudio piloto evaluó a 8 hombres con prediabetes que fueron asignados al azar a un grupo de ayuno intermitente con 18 horas de ayuno y 6 horas de ventana de alimentación (8:00 am – 2:00 pm), y un grupo control con un tiempo más amplio de ingesta (8:00 am - 8:00 pm). Al final del seguimiento se observó que los sujetos en el grupo de ayuno intermitente con horario más restringido de alimentación tuvieron una mejor sensibilidad a la insulina, mejor función de célula  $\beta$  pancreática, menor presión arterial y reducción del stress oxidativo en comparación con el grupo control<sup>5</sup>. Intuitivamente, se pudiera señalar que al restringir la ventana de alimentación se logra una mayor restricción calórica por lo que es posible que los beneficios cardiometabólicos asociados al ayuno intermitente sean mediados por el efecto de éste en el balance energético<sup>6</sup>.

Tomando todo esto en consideración, se puede concluir que el ayuno intermitente constituye una estrategia nutricional que debe ser individualizada y aplicada con precaución en algunos pacientes con obesidad y elevado riesgo cardiometabólico. En vista de que se utilizan períodos de ayuno prolongado no parece ser la mejor estrategia en sujetos con DM tratados con hipoglucemiantes orales o insulina debido al mayor riesgo de hipoglucemia.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no presenta conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab* 2015;66 (Suppl 2):7-12.
2. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging and disease. *N Engl J Med* 2019;381:2541-2551.
3. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, Guo D, Lin J, Xu B, Li C, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N Engl J Med* 2022;386:1495-1504.
4. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M, Hankey C, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 2018;16:507-547.
5. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27:1212-1221.
6. Peterson CM. Intermittent fasting induces weight loss but the effects on cardiometabolic health are modulated by energy balance. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:11.

## INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA.

*Eduardo Reyna-Villasmi<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>2</sup>, Nadia Reyna-Villasmi<sup>2</sup>.*

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 132-142

### RESUMEN

La función ovárica normal puede ocasionalmente ser interrumpida por procesos patológicos de etiología no siempre bien determinada, entre las causas más comunes están las anomalías genéticas y cromosómicas, los daños autoinmunes y los tratamientos oncológicos. La insuficiencia ovárica prematura es una enfermedad ginecológica poco frecuente, afecta aproximadamente al 1% de las mujeres menores de 40 años y al 0,1% de las mujeres menores de 30 años. Clínicamente está caracterizada por provocar trastornos menstruales, infertilidad y diversos problemas de salud como consecuencia del hipogonadismo hipergonadotrófico. Los avances en la investigación han mejorado el conocimiento de esta condición, no obstante, la etiología, el diagnóstico y las estrategias de intervención óptimas para esta condición siguen siendo poco conocidas. Por ello, cada médico tiene la responsabilidad de seleccionar las terapias para cada paciente, basado en el conocimiento de la patogénesis de la afección, así como de las opciones contemporáneas de reemplazo hormonal y tratamiento de la infertilidad que permitan diseñar un enfoque terapéutico adecuado y con frecuencia multidisciplinario. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura.

**Palabras clave:** Insuficiencia ovárica prematura; infertilidad; etiología; diagnóstico; tratamiento.

## PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY.

### ABSTRACT

Pathologic processes whose etiology is not always well determined can occasionally interrupt normal ovarian function; among the most common causes are genetic and chromosomal abnormalities, autoimmune damage, and oncologic treatments. Premature ovarian failure is a rare gynecological disease, affecting approximately 1% of women under 40 years of age and 0.1% of women under 30 years of age. It is clinically characterized by causing menstrual disorders, infertility, and various health problems because of hypergonadotrophic hypogonadism. Advances in research have improved the understanding of this condition. However, the etiology, diagnosis, and optimal intervention strategies for this condition remain poorly understood. Therefore, each clinician has the responsibility to select therapies for each patient based on knowledge of the pathogenesis of the condition as well as contemporary hormone replacement and infertility treatment options that allow for the design of an appropriate and often multidisciplinary therapeutic approach. The aim of this review is to provide an overview of the etiology, diagnosis, and treatment of premature ovarian insufficiency.

**Keywords:** Premature ovarian insufficiency; infertility; etiology; diagnosis; treatment.

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es definida como hipogonadismo hipergonadotrófico

en mujeres diagnosticadas antes de los 40 años de edad. Esta condición también fue conocida como "cese prematuro de la función ovárica" y "menopausia prematura"<sup>1</sup>, sin embargo, los

Artículo recibido en: marzo 2022. Aceptado para publicación en: septiembre 2022.

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

términos previamente utilizados generalmente son inexactos, ya que también existen casos que conservan cierto grado de producción de estrógenos, ciclos intermitentes de menstruaciones regulares e incluso embarazos espontáneos entre las pacientes con diagnóstico de IOP. Esto significa que este diagnóstico no equivale a la incapacidad para lograr el embarazo<sup>1,2</sup>. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la IOP.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la IOP en mujeres menores de 40 años es aproximadamente el 1,1% de la población femenina<sup>3</sup>. Los resultados de investigaciones multi-étnicas transversales muestran que la incidencia varía en función de la etnia y es mayor en mujeres africanas y latinoamericanas<sup>1</sup>. La prevalencia en Suecia es del 1,9% (90% de los casos son por causas no iatrogénicas), mientras que en China es de 2,75%<sup>1,4</sup>. Un estudio israelí afirma que la incidencia de nuevos diagnósticos por cada 100.000 personas/año se duplicó durante el periodo 2009-2016, comparado con el periodo 2000-2008 (4,5 casos comparado con 2,0 casos)<sup>5</sup>.

## ETIOLOGÍA

El desarrollo normal de los ovarios depende de una serie de acontecimientos organizados y continuos. La naturaleza multi-etapa del proceso lo hace vulnerable a diferentes causas potenciales de disfunción ovárica. La fisiopatología de la IOP puede dividirse en dos categorías principales<sup>6</sup>: agotamiento acelerado de la reserva de folículos ováricos y disminución de la producción de esteroides sexuales con preservación del número de ovocitos normales.

Entre 75-90% de los casos de IOP son causados por el agotamiento de la reserva de folículos ováricos secundaria a diferentes factores que pueden conducir al agotamiento prematuro de la reserva de folículos ováricos. Entre ellos pueden distinguirse enfermedades genéticas (incluidas afecciones metabólicas), sustancias tóxicas, factores ambientales y condiciones auto-inmunes.

Las tasas de incidencia de IOP idiopática se han multiplicado por 3, a diferencia de la de origen genético, como el síndrome de Turner, que se ha mantenido estable, según los informes estadísticos del periodo 2009 - 2016, en comparación con los años 2000 - 2008<sup>5</sup>.

## CAUSAS GENÉTICAS

Las causas genéticas del fallo ovárico primario incluyen anomalías cromosómicas o defectos genéticos individuales. Su frecuencia es de aproximadamente 10-13%<sup>7</sup>. Las aneuploidías del cromosoma X incluyen: Síndrome de Turner (45, XX), formas en mosaico (45, X / 46, XX y 45, X/47, XXX), trisomía X (47, XXX), deleciones X, translocaciones autosómicas pueden provocar IOP.

### Síndrome de Turner.

Entre las anomalías cromosómicas más comunes asociadas al desarrollo de la IOP está el síndrome de Turner, que es la anomalía cromosómica más común en los humanos, con incidencia aproximada de 1:2500 nacidos vivos. La principal disfunción del sistema reproductivo en las mujeres con síndrome de Turner son anomalías ováricas, que van desde presencia de pequeñas cantidades de tejido conjuntivo y folículos atrésicos hasta la agenesia completa de los ovarios. Se ha demostrado que la IOP en pacientes con síndrome de Turner está caracterizada por la pérdida prematura de ovocitos<sup>8</sup>.

### Premutación del gen FMR1.

Otra anomalía cromosómica común en esta condición es el síndrome del cromosoma X roto. Existe evidencia de fuerte correlación entre la IOP y la "premutación" del gen FMR1 observada en el síndrome del cromosoma X frágil. La mutación es dinámica, caracterizada por duplicación de un segmento del gen con una secuencia de tres nucleótidos - CGG. Los alelos con menos de 40 reproducciones de CGG son normales, de 40 a 55 repeticiones son considerados de "zona gris", de 55 a 200 repeticiones son incluidos en lo que puede ser considerado como permutación y más de 200 reproducciones es considerado mutación.

El porcentaje de portadores de premutaciones entre las mujeres con IOP familiar es del 14% y en aquellas de tipo espontáneo es cercana al 2%<sup>9</sup>. El número de repeticiones CGG parece influir en el momento de la aparición de la menopausia. Una investigación demostró asociación entre la edad media de aparición de la menopausia y el número de repeticiones de nucleótidos CGG. En mujeres con presencia de 55 a 60 repeticiones, la edad promedio era de 50 años, mientras que en aquellas con 60 a 110 repeticiones, la edad promedio disminuye hasta los 45 años<sup>10</sup>.

La patogénesis del fallo ovárico relacionada con la premutación de FMR1 aún es desconocida. Algunos estudios indican que puede ser mediado por el efecto tóxico causado por el aumento de la expresión del ARN mensajero como la causa más probable. A diferencia de los casos de premutación, en la mutación completa del gen FMR1, caracterizada por retraso mental, no ha sido posible demostrar correlación entre el defecto genético y la aparición de IOP. En la premutación, existe baja producción de la proteína FMR1 comparado con la ausencia de transcripción en la mutación completa<sup>11</sup>.

La premutación del gen FMR1 posee la tendencia de transmitirse a generaciones posteriores, llevando a acumulación aditiva de las reproducciones CGG de los pacientes portadores, dando lugar a la aparición de la mutación. Previamente se consideró que la presencia de la premutación FMR1 no presentaba manifestaciones clínicas, sin embargo, algunos pacientes (independientemente del sexo), pueden sufrir el síndrome de temblor-ataxia asociado al cromosoma X frágil, caracterizado por cambios cognitivos leves y alteraciones del comportamiento<sup>12</sup>. La mutación completa está caracterizada por reducción marcada del rendimiento intelectual y es una causa común de deterioro intelectual. Los pacientes con esta premutación tienen mayor riesgo de tener hijos con discapacidad intelectual<sup>13</sup>.

La IOP aparece en menos de un tercio de los pacientes con la premutación del gen FMR1. El resto de las portadoras presentan menstruaciones

regulares a pesar de los cambios hormonales producto de la reserva ovárica reducida. A pesar de la regularidad de los ciclos ovulatorios en las pacientes con la premutación, la duración completa de los ciclos menstruales y la fase folicular es más corta (12,9 días comparado con 14,5 días). Las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) son más altas (promedio de 21 UI/L comparado con 11 UI/L) y esta elevación de las concentraciones está acompañada de disminución de las concentraciones de inhibina B en la fase folicular y de las concentraciones de inhibina A y la progesterona en la fase lútea, comparado con los controles sin la premutación<sup>14</sup>.

#### **Otras alteraciones cromosómicas.**

Se ha demostrado que la región comprendida entre Xq13.3 y Xq27 es crítica para la función ovárica normal (Xq23-Xq27 y Xq13-Xq21), por lo que las translocaciones equilibradas del autosoma X o que albergan mutaciones puntuales en esta región se han asociado a la IOP<sup>7</sup>.

Otros defectos genéticos asociados a la IOP incluyen mutaciones en los genes FOXL2, eIF4ENIF1, STAG3, NR5A1, BMP15, relativas a receptores de hormonas foliculotrópicas o a enzimas esteroideas. Sin embargo, la frecuencia de la mayoría de estos factores genéticos es muy baja y es imposible realizar un conjunto de pruebas genéticas más allá del uso científico y de investigación<sup>6</sup>.

#### **GALACTOSEMIA**

La IOP es común en mujeres con galactosemia. La forma clásica de galactosemia es causada por la deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridil-transferasa (GALT), producto de la mutación en el gen GALT localizado en el cromosoma 9p13. Su incidencia varía entre 1:16.000 y 1:60.000. La galactosa es necesaria para el metabolismo energético y la glucosilación de moléculas complejas. Esta puede provenir de fuentes exógenas (dietéticas, principalmente la lactosa de los productos lácteos) o de la producción endógena. La deficiencia de la enzima GALT lleva a acumulación de galactosa y sus

metabolitos, causando anomalías secundarias de glucosilación<sup>15</sup>. La sintomatología generalmente aparece durante las primeras semanas de vida e incluyen alteraciones hepáticas, renales y aparición de cataratas. Una dieta restringida en galactosa puede eliminar rápidamente estos primeros síntomas, sin embargo, aun logrando el cumplimiento de estas restricciones dietéticas es imposible evitar el desarrollo de complicaciones como deterioro cognitivo, alteraciones neurológicas (temblor, ataxia, apraxia del habla), anomalías óseas, depresión y trastornos de ansiedad<sup>16</sup>. El hipogonadismo posiblemente está causado por los efectos tóxicos de los metabolitos de la galactosa (en especial, la galactosa-1-fosfato), que no pueden eliminarse<sup>17</sup>. Otro posible mecanismo serían las anomalías en el contenido de carbohidratos en las gonadotropinas que puede reducir su bioactividad<sup>15</sup>.

### **CAUSAS IATROGÉNICAS**

Las causas más comunes de IOP inducida por sustancias tóxicas son el uso de quimioterapia y radioterapia. Los quimioterapéuticos que tienen efectos perniciosos sobre los ovarios pueden dividirse en tres grupos, dependiendo de la probabilidad de daño gonadal. Los fármacos como clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, busulfán, procarbazona y dacarbazina son algunos de los fármacos con efectos tóxicos sobre los ovarios. Entre las sustancias con mayor probabilidad de causar daño están vinblastina, cisplatino e imatinib. Por otra parte, fármacos como metotrexato, fluorouracilo, vincristina y mitomicina tienen menores probabilidades de causar IOP<sup>18</sup>. Algunos de estos medicamentos mencionados anteriormente, especialmente aquellos pertenecientes al grupo I, como la ciclofosfamida, se utilizan tanto para el tratamiento del cáncer como para otras enfermedades auto-inmunes sistémicas (colagenopatías). Las pacientes tratadas con estos fármacos tienen mayor riesgo de desarrollar IOP irreversible durante el tratamiento.

A diferencia de las terapias citotóxicas, los ovocitos y el estroma ovárico son notablemente

sensibles a la radioterapia. El daño ovárico depende de la dosis y de la edad de la paciente. En algunos estudios sobre la dosis de radiación que causaría insuficiencia ovárica en el 97,5% de las pacientes serían, al nacer de 20,3 Gy, a los 10 años de 18,4 Gy, a los 20 años de 16,5 Gy y a los 30 años dosis de 14,3 Gy. Todos los tratamientos de radiación en la zona pélvica probablemente provocarán daños irreversibles en los ovarios<sup>19</sup>.

### **CONDICIONES AUTO-INMUNES**

Las pruebas de una etiología auto-inmune se basan en la presencia de ooforitis linfocítica, la asociación con otros trastornos auto-inmunes y los auto-anticuerpos contra antígenos ováricos. La ooforitis linfocítica aislada en la IOP es poco frecuente, ya que sólo se da en el 3% de las pacientes; ésta se caracteriza por la infiltración celular de las células de la teca de los folículos en crecimiento por macrófagos, células asesinas naturales, linfocitos T, células plasmáticas y linfocitos B. El objetivo principal del ataque auto-inmune son las células productoras de esteroides, sin dañar los folículos primordiales y primarios<sup>1</sup>.

Los procesos auto-inmunes fueron considerados por primera vez como causa de la IOP cuando se observó la aparición de insuficiencia suprarrenal y ovárica concurrentes. Aproximadamente el 20% de los pacientes con insuficiencia ovárica primaria ya han sido diagnosticados con otras enfermedades endocrinas auto-inmunes concomitantes como la enfermedad tiroidea auto-inmune (enfermedad de Graves y de Hashimoto), enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1 y trastornos no endocrinos, incluida candidiasis crónica, púrpura trombocitopénica idiopática, vitiligo, alopecia, anemia hemolítica auto-inmune, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn. Hasta 40-50% de las pacientes con insuficiencia ovárica primaria tiene anticuerpos positivos para al menos un órgano específico<sup>20</sup>.

Existen varias interacciones entre las condiciones auto-inmunes de la corteza suprarrenal y del tejido ovárico. Aproximadamente 4% de las mujeres con genotipo normal e IOP presentan inflamación auto-inmune linfocítica del tejido ovárico con anticuerpos positivos contra la corteza suprarrenal. Además, 3% de las mujeres con IOP espontánea desarrollan insuficiencia suprarrenal (riesgo de 300 veces mayor en comparación con la población general)<sup>21</sup>. Si la condición está asociada con una enfermedad auto-inmune suprarrenal es posible observar la intensa infiltración linfocítica de los folículos. Los trastornos menstruales causados frecuentemente aparecen varios años antes del desarrollo de la insuficiencia suprarrenal sintomática, lo que puede ser considerado como predictor diagnóstico útil<sup>22</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de IOP, es necesario investigar de forma exhaustiva los antecedentes endocrinos. Sintomatología como anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal difuso, debilidad generalizada, fatiga, polidipsia o hiperpigmentación de la piel pueden sugerir insuficiencia suprarrenal. En las pacientes con sospecha de enfermedad ovárica auto-inmune, y sin sintomatología sugestiva de insuficiencia suprarrenal, es necesario determinar anticuerpos contra la corteza suprarrenal y contra la 21-hidroxilasa<sup>23</sup>. Si se confirma la presencia de anticuerpos, el riesgo de insuficiencia suprarrenal es de aproximadamente 50% y la paciente debe ser remitida para seguimiento por endocrinología<sup>22</sup>.

En las mujeres con IOP causada por trastornos auto-inmunes también debe evaluarse la función tiroidea. Para ello, a cada paciente se le deben determinar las concentraciones de tirotrópina, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Si los anticuerpos son positivos, las concentraciones de tirotrópina deben controlarse anualmente<sup>23</sup>. Aunque el hipotiroidismo no tratado no supone una amenaza inminente para la vida, si afecta la calidad de vida, y puede tener un grave impacto en el desarrollo neurocognitivo del feto en caso de embarazo. Por otra parte, un número de pacientes con IOP pueden tener el síndrome de hipopituitarismo poliglandular auto-inmune

tipo I o tipo II, que está asociado a presencia de auto-anticuerpos contra diversas glándulas y órganos endocrinos. También existen informes de asociación entre miastenia gravis e IOP<sup>24</sup>.

## SINTOMATOLOGÍA

Las manifestaciones características de la IOP son ciclos menstruales anormales (oligomenorrea y/o amenorrea), niveles elevados de FSH y hormona luteinizante con síntomas del espectro de deficiencia estrogénica (calores, resequedad vaginal y disminución de la densidad mineral ósea). La ausencia de síntomas de hipoestrogenismo no excluye la posibilidad de la presencia de esta afección, ya que 50-75% de las pacientes experimentan insuficiencia de la función ovárica de forma intermitente<sup>25-27</sup>.

En mujeres jóvenes que experimentan menstruaciones irregulares durante al menos tres meses consecutivos, la evaluación de la IOP debe realizarse en forma inmediata. La pérdida de la regularidad menstrual puede ser el primer signo de insuficiencia ovárica y de la deficiencia estrogénica asociada. La mayoría de las mujeres con IOP tienen una pubertad normal con periodos regulares antes de desarrollar la insuficiencia ovárica<sup>28</sup>. Los síntomas vasomotores pueden aparecer incluso antes de las alteraciones de los ciclos menstruales, justo antes de la menstruación, momento en el cual las concentraciones de estrógenos son más bajas. Las mujeres que utilizan métodos anticonceptivos hormonales experimentan síntomas vasomotores durante la parte del ciclo en la que no consumen el tratamiento<sup>29</sup>.

Varios estudios han demostrado que la IOP puede estar asociada a pequeños aumentos tanto de la mortalidad total como por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular isquémica<sup>30,31</sup>. Sin embargo, los datos actuales son insuficientes para recomendar la terapia hormonal de reemplazo sólo por este motivo. Existen informes que reportan que las mujeres menores de 45 años, las cuales han sido sometidas a ooforectomía bilateral y que no han sido tratadas con terapia

de reemplazo hormonal, tienen mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo<sup>32</sup>. También es necesario atender la salud mental de las pacientes con diagnóstico de IOP; se ha demostrado mayor frecuencia de depresión y trastornos de ansiedad en este grupo de pacientes comparado con la población general<sup>29,33</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Es esencial el diagnóstico oportuno de esta enfermedad, ya que más del 50% de las mujeres con IOP consultan a un promedio de tres médicos antes de ser diagnosticadas. El retraso de 5 años en el diagnóstico afecta a una cuarta parte de las pacientes<sup>34</sup>. De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, el diagnóstico de IOP es realizado por la presencia de amenorrea/oligomenorrea durante más de cuatro meses y concentraciones elevadas de la FSH (valores superiores a 25 IU/L), medidas entre el segundo y cuarto día del ciclo menstrual, confirmado por lo menos dos veces con un intervalo de 4 semanas<sup>23</sup>. Esto se aplica a las mujeres de menos de 40 años, incluso a las pacientes de más de 40 años, pero con inicio de los síntomas antes de los 40 años.

La ecografía transvaginal permite realizar un diagnóstico bastante preciso de la IOP. Sin embargo, es necesario recordar que los folículos antrales activos desde el punto de vista endocrino pueden visualizarse en cerca del 75% de las mujeres con esta condición. Los hallazgos ecográficos característicos de la inflamación auto-inmune son aumento de volumen de los ovarios con grandes quistes foliculares luteinizados de gran tamaño<sup>25</sup>. La hormona antimulleriana es un indicador importante de la disminución de la reserva ovárica, sin embargo, no se utiliza para establecer el diagnóstico. Sin embargo, en ausencia de esos hallazgos, el cambio en la regularidad de la menstruación en todos los casos debe ser una razón para iniciar la evaluación diagnóstica<sup>35,36</sup>.

El diagnóstico precoz en las mujeres con síntomas clínicos es fundamental para prevenir el

desarrollo de osteoporosis. La IOP es un factor de riesgo significativo para la pérdida de masa ósea y el desarrollo de osteoporosis<sup>37-39</sup>. Por lo tanto, es necesario que el diagnóstico de las pacientes afectadas incluya pruebas de densidad ósea. La confirmación de la osteoporosis requiere tratamiento con terapia hormonal de reemplazo y medición de la densidad ósea de seguimiento a los 5 años<sup>23</sup>.

Las posibilidades diagnósticas más prometedoras están relacionadas con el uso diagnóstico de biomarcadores séricos. Existen varias proteínas que participan en la patogénesis de la IOP y que pueden constituir nuevos biomarcadores de esta enfermedad<sup>40</sup>. Un resumen de los valores de estas proteínas se muestra en la tabla 1.

Las concentraciones de citoquinas de la familia de señalización de la interleucina 17 no sólo intervienen en la respuesta inmunitaria, sino que también son un elemento crucial en el desarrollo de neoplasias malignas. Concentraciones elevadas de IL-17 en pacientes con cáncer de ovario tienen mejor pronóstico. Otra proteína que es un factor pronóstico en el cáncer de ovario es el receptor 1 del interferón gamma. La sobre-expresión conduce a disminución de la inmunogenicidad y el mismo mecanismo podría aparecer en las pacientes que padecen IOP. La disminución de la interleucina 29 puede estar implicada en la respuesta auto-inmune<sup>40</sup>.

La disminución de las concentraciones de la proteína neurturina podría estar relacionada con problemas de maduración de los folículos o de ovulación<sup>40</sup>. La disminución de la proteína Frizzled-5, un receptor de la proteína Wnt5a, puede afectar la fertilidad al inhibir la interacción entre la FSH y su receptor, llevando a un aumento de las concentraciones de la hormona<sup>41,42</sup>. Las concentraciones de la proteína Soggy-1 están disminuidas en pacientes con IOP. Resultados de ensayos clínicos han demostrado que las concentraciones de proteína Serpin D1, metaloproteinasas de la matriz 7 y molécula de adhesión intercelular 3 también son más bajas en este grupo de pacientes<sup>40,43</sup>, mientras que

la proteína afamina es el único marcador que aumentó en las mujeres con IOP<sup>40</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

Las pruebas de cariotipo son un componente importante del diagnóstico de la IOP y deben realizarse como parte de la evaluación primaria en todas las pacientes, independientemente de la presencia del fenotipo del síndrome de Turner.

La edad de inicio y los antecedentes obstétricos no excluyen las anomalías cromosómicas, ya que existen casos de mujeres con anomalías cromosómicas que afectan al cromosoma X y que desarrollan IOP después de los embarazos. Las pacientes con material genético del cromosoma Y deben ser sometidas a ooforectomía bilateral debido al mayor riesgo de neoplasias gonadales, sin embargo, la presencia simultánea de esta condición con la IOP es rara<sup>44</sup>.

**Tabla I.** Proteínas candidatas a biomarcadores séricos de insuficiencia ovárica prematura.

Proteína	Concentraciones séricas en pacientes con insuficiencia ovárica prematura	Características
Familia de señalización de la interleucina 17 IL-17F IL-17R IL-17C	↓	Factor pronóstico en el cáncer de ovario.
Receptor 1 de interferón gamma	↓	Factor pronóstico en el cáncer de ovario.
Interleucina 29	↓	Implicado en la respuesta autoinmune.
Neurturina	↓	Maduración del folículo y ovulación.
Frizzled-5	↓	Receptor de la proteína Wnt5a - inhibidor de la hormona foliculoestimulante
Soggy-1	↓	Influye en el desarrollo testicular y la espermatogénesis.
Cofactor de heparina II (Serpín D1)	↓	Factor de coagulación y cofactor de la heparina y el dermatán sulfato.
Metaloproteinasa de la matriz -7 (MMP-7)	↓	Interviene en la descomposición de la matriz extracelular durante la ovulación y la menstruación.
Molécula de adhesión intercelular 3	↓	Participa en la adhesión celular, fagocitosis y regulación de la respuesta inmunitaria.
Afamina	↑	Marcador de estrés oxidativo.

## MANEJO

El manejo de la IOP consta de dos elementos principales: terapia hormonal de reemplazo y tratamiento de la infertilidad. Una vez diagnosticada la condición, las pacientes deben ser tratadas de inmediato, aunque se deben recordar otros aspectos como el impacto negativo a largo plazo, salud emocional, endocrinopatías autoinmunes y la osteoporosis.

## TRATAMIENTO HORMONAL

La piedra angular del tratamiento de la IOP es la suplementación de estrógenos, cuya acción incluye la prevención de la osteoporosis. En menor medida, también disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares, atrofia genitourinaria y alivia los síntomas que afectan la calidad de vida de las mujeres (calores, sudoración nocturna, trastornos del sueño y resequeza vaginal)<sup>45</sup>.

El 17 $\beta$ -estradiol, el etinilestradiol y los estrógenos equinos conjugados pueden utilizarse en la terapia, sin embargo, se prefiere el estradiol al etinilestradiol o a los estrógenos equinos conjugados, teniendo en cuenta la salud ósea y cardiovascular. La terapia hormonal de reemplazo o un anticonceptivo hormonal combinado debe indicarse hasta que se alcance la edad media de la menopausia natural, a menos que estén contraindicados<sup>46</sup>. La vía de administración debe ser individualizada dependiendo de la presencia de factores de riesgo específicos<sup>40</sup>. Para aquellas pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso o con antecedentes de eventos tromboembólicos, hipertensión, obesidad o migrañas recurrentes, un sistema de administración transdérmica de estrógenos es más recomendable por su mejor perfil de seguridad<sup>23,40</sup>. Si no existen contraindicaciones adicionales para el uso de la terapia hormonal de reemplazo, se recomienda su uso hasta los 50 años de edad<sup>23</sup>. Aunque la frecuencia de embarazos espontáneos en mujeres con IOP es baja y oscila entre 5-10%, se debe advertir a las pacientes que la terapia hormonal de reemplazo no es anticonceptivo<sup>46</sup>.

El tratamiento adecuado de la reducción de la densidad mineral ósea en la IOP consiste en la administración de terapia hormonal de reemplazo, calcio y suplementos de vitamina D para las mujeres con un estado de vitamina D y/o una ingesta de calcio inadecuados. Los bifosfonatos no son el tratamiento de primera línea en las mujeres con insuficiencia ovárica primaria<sup>40</sup>.

El tratamiento con andrógenos también podría considerarse para las mujeres con IOP, aunque los estudios sobre los efectos a largo plazo son limitados. La terapia de sustitución de andrógenos se sugiere para indicaciones como trastornos de memoria, alteraciones neurológicas, disminución de la función sexual y de la densidad ósea. Se recomienda la evaluación de la terapia después de 2 - 3 meses. La vía de administración es similar a la del tratamiento con estrógenos y progesterona, dependiendo de las preferencias de la paciente<sup>40</sup>.

## **TRATAMIENTO NO HORMONAL**

Para la prevención y el tratamiento de algunas secuelas de la IOP, especialmente la osteoporosis y los trastornos cardiovasculares, la recomendación principal es el cese del hábito tabáquico, moderar el consumo de alcohol, seguir una dieta equilibrada, mantener el peso corporal saludable y realizar ejercicio regular.

El tratamiento con células madre se considera eficaz en la IOP y la infertilidad debido a su potencial de autorrenovación y regeneración. Existen diferentes tipos de células madre, como las células madre mesenquimales, de tejidos extraembrionarios, pluripotentes inducidas y ováricas. Varios estudios han confirmado que los trasplantes de células madre en ratones con IOP provocan una producción de óvulos y pueden tratar la infertilidad relacionada<sup>47</sup>.

Tratamientos con gonadotropina coriónica humana, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y corticosteroides no tienen eficacia confirmada en este grupo de pacientes<sup>40</sup>.

Dado que el diagnóstico de la IOP tiene un impacto negativo en el bienestar emocional y psicológico, se recomienda identificar la necesidad de apoyo psicológico adecuado, asesoramiento u otros tipos de terapia, ya sea en grupo o individual<sup>46</sup>.

## **TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD**

Alrededor del 75% de las mujeres diagnosticadas con IOP tienen folículos antrales potencialmente funcionales y la probabilidad de ovulación espontánea es aproximadamente del 4-5%<sup>48</sup>. Las pruebas histológicas y endocrinas apuntan a la posibilidad de luteinización inadecuada del folículo como el mecanismo patológico más común que impide la ovulación y la concepción. Sumado a esto, la razón de la infertilidad parece ser las altas concentraciones de FSH que estimulan el reclutamiento de una cantidad anormal de folículos en el ciclo previo<sup>25</sup>.

Es necesario informar a la paciente que no existen métodos eficaces para mejorar la función ovárica y promover la concepción natural. El tratamiento recomendado para la infertilidad es la fecundación in vitro con óvulos de donante. Este es el método recomendado para las mujeres con IOP independientemente de la etiología. La eficacia del método está confirmada por un estudio en el que un grupo sometido a un total de 90 ciclos de tratamiento, mostró una probabilidad acumulada de concepción en tres ciclos del 90%<sup>49</sup>.

La activación in vitro es un método novedoso que permite a las pacientes que sufren de IOP activar sus folículos inactivos residuales. El procedimiento consiste en la criopreservación del tejido ovárico, el tratamiento con un inhibidor de la fosfatasa y tensina homóloga y un activador de la fosfatidilinositol-3-quinasa y el posterior autotransplante. Los resultados han sido prometedores, pero se necesitan estudios futuros para desarrollar un método no invasivo que permita predecir la presencia de folículos residuales. El procedimiento de activación in vitro podría ser también una solución para las mujeres que sufren otras disfunciones ováricas, así como para las niñas en edad prepuberal<sup>50</sup>.

La transposición ovárica es otro método, caracterizado por el reposicionamiento quirúrgico durante la laparotomía o laparoscopia. Se recomienda especialmente a las pacientes preparadas para la radioterapia, ya que los ovarios podrían desplazarse mucho más allá del campo de radiación previsto<sup>51</sup>.

## CONCLUSIÓN

La IOP es una enfermedad de etiología muy variada cada vez más común que puede tener consecuencias de gran alcance para la salud física y mental de la mujer. Estas pacientes tienen necesidades únicas que requieren una atención especial. El diagnóstico y el tratamiento tempranos son cruciales. Es necesario considerar nuevos enfoques de manejo teniendo en cuenta no sólo la fertilidad, sino también la sexualidad de la paciente. Los problemas de fertilidad son una

de las dificultades más graves en este grupo de mujeres. La mejora del pronóstico y del potencial de fertilidad es posible cuando se conocen mejor las causas de esta condición. Esta comprensión también facilitaría una mejor orientación y gestión de las pacientes. Por otra parte, los médicos tienen la responsabilidad de informar que la IOP no trata puede aumentar el riesgo de muerte prematura y de enfermedad cardiovascular. La pieza central del tratamiento es asesoramiento adecuado, apoyo psicológico y terapia de reemplazo hormonal, que debería recomendarse en todos los casos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny* 2018;17:105-108.
2. Torrealday S, Pal L. Premature menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:543-557.
3. Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, Xiang YB, Ji BT, Yu-Tang, Zheng W, Shu XO. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597.
4. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health* 2018;18:175.
5. Gruber N, Kugler S, de Vries L, Brener A, Zung A, Eyal O, Rachmiel M, Koren I, Tenenbaum-Rakover Y, Hershkovitz E, et al. Primary ovarian insufficiency nationwide incidence rate and etiology among israeli adolescents. *J Adolesc Health* 2020;66:603-609.
6. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas* 2021;147:53-63.
7. França MM, Mendonca BB. Genetics of primary ovarian insufficiency in the Next-Generation Sequencing Era. *J Endocr Soc* 2019;4:bvz037.
8. Gardner RJ. Chromosomes and clinical anatomy. *Clin Anat* 2016;29:540-546.
9. Friedman-Gohas M, Orvieto R, Michaeli A, Aizer A, Kirshenbaum M, Cohen Y. Dysregulation of anti-Mullerian hormone expression levels in mural granulosa cells of FMR1 premutation carriers. *Sci Rep* 2021;11:14139.
10. Sodhi DK, Hagerman R. Fragile X Premutation: Medications, therapy and lifestyle advice. *Pharmgenomics Pers Med* 2021;14:1689-1699.

11. Wang JY, Grigsby J, Placido D, Wei H, Tassone F, Kim K, Hessel D, Rivera SM, Hagerman RJ. Clinical and molecular correlates of abnormal changes in the cerebellum and globus pallidus in fragile X premutation. *Front Neurol* 2022;13:797649.
12. Orsucci D, Lorenzetti L, Baldinotti F, Rossi A, Vitolo E, Gheri FL, Napolitano A, Tintori G, Vista M. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): A gender perspective. *J Clin Med* 2022;11:1002.
13. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F, Hagerman RJ, Budimirovic DB. Fragile X syndrome: From molecular aspect to clinical treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23:1935.
14. Valor LM, Morales JC, Hervás-Corpión I, Marín R. Molecular pathogenesis and peripheral monitoring of adult fragile X-associated syndromes. *Int J Mol Sci* 2021;22:8368.
15. Hagen-Lillevik S, Rushing JS, Appiah L, Longo N, Andrews A, Lai K, Johnson J. Pathophysiology and management of classic galactosemic primary ovarian insufficiency. *Reprod Fertil* 2021;2:R67-R84.
16. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018;83:188-196.
17. Abidin Z, Treacy EP. Insights into the pathophysiology of infertility in females with classical galactosaemia *Int J Mol Sci*. 2019;20:5236.
18. Arecco L, Ruelle T, Martelli V, Boutros A, Latocca MM, Spinaci S, Marrocco C, Massarotti C, Lambertini M. How to protect ovarian function before and during chemotherapy? *J Clin Med* 2021;10:4192.
19. Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;55:37-48.
20. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;60:42-55.
21. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, Smolarczyk R, Rudnicka E, Meczekalski B. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency-Our current state of knowledge. *Int J Mol Sci* 2021;22:2594.
22. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207-2215.
23. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-937.
24. Cao L, Liu W, Zhu Z. Clinical characteristics and relationship between myasthenia gravis and premature ovarian failure: report of two cases. *J Int Med Res* 2019;47:3992-3997.
25. Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing fertility in primary ovarian insufficiency: Case report and literature review. *Front Genet* 2021;12:676262.
26. Pinelli S, Artini PG, Basile S, Obino MER, Sergiampietri C, Giannarelli D, Simi G, Cela V. Estrogen treatment in infertile women with premature ovarian insufficiency in transitional phase: a retrospective analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:475-482.
27. Guzel Y, Aba YA, Yakin K, Oktem O. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amh level and antral follicle count. *PLoS One* 2017;12:e0188334.
28. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35:101600.
29. Moukhah S, Ghorbani B, Behboodi-Moghadam Z, Zafardoust S. Perceptions and experiences of women with premature ovarian insufficiency about sexual health and reproductive health. *BMC Womens Health* 2021;21:54.
30. Hu ZB, Lu ZX, Zhu F. Age at menarche, age at menopause, reproductive years and risk of fatal stroke occurrence among Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMC Womens Health* 2021;21:433.
31. Mason JB, Habermehl TL, Underwood KB, Schneider A, Brieño-Enriquez MA, Masternak MM, Parkinson KC. The interrelationship between female reproductive aging and survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022;77:75-83.
32. Rocca WA, Lohse CM, Smith CY, Fields JA, Machulda MM, Mielke MM. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with cognitive performance and risk of mild cognitive impairment. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2131448.
33. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2020;20:163.
34. Yela DA, Soares PM, Benetti-Pinto CL. Influence of sexual function on the social relations and quality of life of women with premature ovarian insufficiency. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:66-71.
35. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467-476.
36. Michala L, Stefanaki K, Loutradis D. Premature ovarian insufficiency in adolescence: a chance for early diagnosis? *Hormones (Athens)* 2020;19:277-283.
37. Shieh A, Ruppert KM, Greendale GA, Lian Y, Cauley JA, Burnett-Bowie SA, Karvonen-Gutierrez C, Karlamangla AS. Associations of age at menopause with postmenopausal bone mineral density and fracture risk in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e561-e569.
38. Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny* 2018;17:112-116.
39. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:626924.
40. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;2017:hox007.

41. Liu J, Huang X, Cao X, Feng X, Wang X. Serum biomarker analysis in patients with premature ovarian insufficiency. *Cytokine* 2020;126:154876.
42. Abedini A, Zamberlam G, Lapointe E, Tourigny C, Boyer A, Paquet M, Hayashi K, Honda H, Kikuchi A, Price C, Boerboom D. WNT5a is required for normal ovarian follicle development and antagonizes gonadotropin responsiveness in granulosa cells by suppressing canonical WNT signaling. *FASEB J* 2016;30:1534-1547.
43. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864-3872.
44. Yang X, Touraine P, Desai S, Humphreys G, Jiang H, Yatsenko A, Rajkovic A. Gene variants identified by whole-exome sequencing in 33 French women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:39-45.
45. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, Serrano V, Rodriguez Gutierrez R, Faubion S, Spencer-Bonilla G, Erwin PJ, Murad MH. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413-425.
46. Hamoda H, British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017;23:22-35.
47. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacother* 2018;102:254-262.
48. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Retsina D, Maziotis E, Tsioulou P, Giannelou P, Pantos K, Koutsilieris M, Vlahos N, et al. Novel approaches in addressing ovarian insufficiency in 2019: Are we there yet? *Cell Transplant* 2020;29:963689720926154.
49. Madero S, Rodriguez A, Vassena R, Vernaeve V. Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Hum Reprod* 2016;31:1755-1764.
50. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:217-222.
51. Takai Y. Recent advances in oncofertility care worldwide and in Japan. *Reprod Med Biol* 2018;17:356-368.

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

*Sheila Sieveret<sup>1</sup>, Roald Gómez-Pérez<sup>1</sup>, Alba Salas Paredes<sup>1</sup>, José León Tapia González<sup>2</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Facultad de Medicina Extensión Barinas, Universidad de Los Andes, Barinas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 143-157

### RESUMEN

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

**Método:** 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 a los 3, 6 y 12 meses posteriores a la cirugía bariátrica.

**Resultados:** El grupo con diabetes presentó valores promedio iniciales significativamente más altos de glucemia, HbA1c, TG ( $p < 0,001$ ), CT y cLDL ( $p < 0,05$ ) en comparación con los no diabéticos. El 95,8% de los diabéticos estaba mal controlado, 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 produjo 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 claves:** Obesidad; cirugía bariátrica; DM2.

## IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON THE CARDIOMETABOLIC CONTROL OF PATIENTS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the cardiometabolic impact of bariatric surgery in patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM2).

**Methods:** A retrospective study was carried out with 76 patients, divided into 2 groups, 24 (31.58%) diabetic and 52 (68.42%) non-diabetic. Baseline measurement of cardiometabolic variables (body mass index-BMI, glycemia, HbA1c, total cholesterol-TC, HDL-C, LDL-C, triglycerides-TG, blood pressure) were obtained, and the changes after bariatric surgery were evaluated, at 3, 6 and 12 months.

---

Artículo recibido en: marzo 2022. Aceptado para publicación en: julio 2022.  
Dirigir correspondencia a: Sheila Sieveret. Email: sheismar-19@hotmail.com

**Results:** The group with diabetes showed significantly higher initial mean values of blood glucose, HbA1c, TG ( $p < 0.001$ ), TC and LDL-C ( $p < 0.05$ ) compared to non-diabetics; 95.8% of diabetics were poorly controlled, with an average HbA1c of 9.65%, most of them (70.9%) in grade III obesity; non-diabetics in grade II-III obesity (93%). Bariatric surgery produces improvement in BMI and in all cardiometabolic variables from 3 months. At 12 months after surgery, there was 100% resolution of obesity, DM2, hypertension, hypertriglyceridemia, and alterations in LDL-C and HDL-C in the 2 groups, as well as of hypercholesterolemia in non-diabetic patients and in 95.8% of diabetics.

**Conclusion:** Bariatric surgery is an effective option for individuals who do not achieve supervised weight loss. Its effects extend beyond significant weight loss, as it also improves comorbidities associated with obesity.

**Keywords:** Obesity; bariatric surgery; DM2.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por aumento anormal del peso corporal debido a la acumulación excesiva de grasa. La cantidad de tejido adiposo es el resultado acumulativo de la diferencia entre la ingesta de energía y el gasto energético<sup>1</sup>. La obesidad es conocida como la pandemia del siglo XXI, ha trascendido de un problema médico a un problema social, demográfico y económico. De hecho, la OMS y la Asociación Americana de Medicina (AMA) desde el 2013 la clasificaron como una enfermedad crónica<sup>2</sup>. De acuerdo a la propuesta planteada por Keaver y col<sup>3</sup> se estima que el sobrepeso y la obesidad alcancen niveles de 89% y 85% en hombres y mujeres, respectivamente, para el 2030. Esto dará como resultado un aumento en la prevalencia de enfermedad coronaria relacionada con la obesidad en un 97%, cánceres en un 61% y DM2 en un 21%<sup>3,4</sup>.

El mayor problema asociado con la obesidad no es el exceso de tejido adiposo en sí, sino los trastornos metabólicos y las complicaciones resultantes de la enfermedad, incluido el aumento del riesgo de muerte prematura<sup>5</sup>. La obesidad está bien documentada como importante factor de riesgo para enfermedades no transmisibles, como DM2, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico, alteraciones en la función reproductiva, algunos tipos de cáncer y el síndrome de apnea obstructiva del sueño<sup>6</sup>. Se estima que junto con el sobrepeso, está asociada en 44% con diabetes, 23% con cardiopatía isquémica y entre

7 y 41% con algunos tipos de cáncer<sup>4,7</sup>. El riesgo de contraer estas enfermedades no transmisibles aumenta con el mayor grado de obesidad<sup>6</sup>.

Los métodos conservadores de tratamiento existentes, incluidos los cambios en el estilo de vida, la actividad física, las dietas restrictivas y la terapia farmacológica no son muy efectivas, lo que resulta en solo un 10% de la pérdida de peso deseada<sup>8</sup>. Así, surge la cirugía bariátrica como el tratamiento más eficaz para la obesidad. Las principales indicaciones de la cirugía en adultos son un índice de masa corporal (IMC) de 40 kg/m<sup>2</sup> o IMC 35 kg/m<sup>2</sup>, con la aparición simultánea de al menos una enfermedad causada por obesidad. Los procedimientos bariátricos incluyen, entre otros, gastrectomía en manga (SG), bypass gástrico en Y de Roux laparoscópica (LRYGB), banda gástrica (GB) y el balón gástrico, que se utiliza principalmente en preparación para otras operaciones bariátricas<sup>5</sup>.

Aunque la cirugía bariátrica se desarrolló como una estrategia de tratamiento para la obesidad mórbida, muchos estudios han demostrado que puede mejorar el control glucémico y otros parámetros metabólicos, por lo que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sugiere que la cirugía bariátrica es una opción para pacientes obesos con DM2. En ésta población se considera el término de cirugía metabólica en lugar de cirugía bariátrica<sup>9,10</sup>. A la fecha, se han publicado varios estudios evaluando el efecto de la cirugía bariátrica sobre las comorbilidades asociadas a la obesidad. Madsen y col (2019)<sup>11</sup> en individuos

con DM2 y obesidad ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ), basado en una población de 1111 individuos, observaron que el 74% de la cohorte tratada por LRYGB experimentó remisión de diabetes al año de seguimiento, mientras que el 27% había recaído después de 5 años; esta cohorte tratada por LRYGB tuvo un riesgo 47% menor de complicaciones microvasculares y 24% menor de complicaciones macrovasculares.

Por su parte, Fisher y col (2018)<sup>12</sup> en 5301 pacientes con obesidad severa y DM2, encontraron que la cirugía bariátrica estuvo asociada con una menor incidencia de eventos macrovasculares a los 5 años (2,1% en el grupo con cirugía vs 4,3% en el grupo no quirúrgico), así como una menor incidencia de enfermedad coronaria (1,6% versus 2,8%). En el 2017, Hadar y col<sup>13</sup>, evaluaron diferentes impactos de los procedimientos quirúrgicos bariátricos sobre la dislipidemia; en una población de 4526 pacientes, los niveles normales de colesterol total, por debajo de 200 mg/dL, se lograron en el 76% de los pacientes post LRYGB en comparación con el 43,5% de pacientes post gastrectomía en manga y 25,6% de pacientes post manga gástrica ajustable, al año del procedimiento. Los niveles de cHDL mejoraron más después de manga gástrica, alcanzando niveles normales en el 58,1% de los pacientes varones frente al 39,5% de los pacientes varones LRYGB.

Purnell y col (2016)<sup>14</sup>, después de 3 años, encontraron que el 68,7% de pacientes con LRYGB y el 30,2% con banda gástrica laparoscópica ajustable (LAGB) presentaron remisión de la diabetes; las tasas relativas de remisión de diabetes se mantuvieron casi dos veces más altas después de LRYGB que de LAGB. Pujante y col (2013)<sup>15</sup>, en un estudio retrospectivo de 104 pacientes con DM2 a los que se practicó bypass gástrico, mostraron que los valores medios de la glucemia basal, de HbA1c y lípidos descendieron desde el primer mes postoperatorio y se mantuvieron en valores totalmente normales durante el resto de los 4 años del estudio. La tasa de remisión total de la DM2 aumentó significativamente desde el primer mes postoperatorio y llegó a un valor máximo de alrededor del 60% de los pacientes a los 3 años.

A nivel nacional, Navarrete y col (2012)<sup>16</sup> realizaron LRYGB en 15 pacientes para el tratamiento de DM2 e IMC de 30 a 35  $\text{kg/m}^2$ , con seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. La glucemia se redujo 28% y la HbA1c descendió hasta  $5,53\% \pm 0,64$ ; lograron una remisión de la DM2 en 93% de los pacientes. Con respecto al perfil lipídico, el control de la dislipidemia fue del 100% y de la HTA 83,3%. Con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, los mismos autores, en el 2018, realizaron un estudio comparativo con 100 pacientes que se sometieron a mini bypass gástrico/bypass gástrico de una anastomosis (MGB/OAGB) y otros 100 pacientes a LRYGB, con seguimiento de 1 año. Hubo una resolución de comorbilidades (DM2 e HTA) del 84,4 y 83,7% respectivamente. Los resultados mostraron los beneficios de ambas técnicas, siendo la OAGB la de menor complejidad y menor tiempo quirúrgico<sup>17</sup>.

Para continuar en ésta línea de investigación en nuestra población, se estableció como objetivo general, evaluar el impacto de la cirugía bariátrica sobre los parámetros cardiometabólicos en pacientes con y sin DM2, así como la frecuencia de remisión de obesidad, DM2, HTA y dislipidemia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, donde se utilizó la base de datos de la Unidad Quirúrgica del Centro de Barinas. Se seleccionaron todos los pacientes con y sin DM2 sometidos a cirugía bariátrica tipo MGB/OAGB en su mayoría (84%) y gastrectomía vertical (16%), procedentes de la región de los Llanos y de los Andes, durante el período 01 de enero de 2016 al 01 de enero de 2018 atendidos en el centro clínico. Fueron admitidos al estudio los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años;  $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ; IMC entre 35-40  $\text{Kg/m}^2$  con comorbilidades susceptibles a mejorar con la intervención quirúrgica, tales como desórdenes metabólicos, enfermedades cardiorespiratorias, patologías articulares y alteraciones psicosociales; pacientes que no lograron perder peso o no mantuvieron una pérdida de peso significativa a largo plazo a pesar del uso de tratamiento

convencional (cambios en estilos de vida y/o tratamiento farmacológico). Se excluyeron sujetos con desórdenes psiquiátricos tales como depresión severa y trastornos de personalidad y/o trastornos de la conducta alimentaria; abuso de alcohol y/o drogadicción; pacientes con enfermedades graves que amenazan la vida a corto plazo.

**Procedimiento:** A los pacientes seleccionados para cirugía bariátrica en la Unidad, se les realizó historia clínica completa, fueron sometidos a una evaluación integral, multidisciplinaria preoperatoria, realizada por endocrinólogo, nutricionista, psicólogo y cirujano para asegurar que el paciente estaba física y psicológicamente apto para someterse a una cirugía de pérdida de peso. Se incluyó el historial de peso, dieta pasada, historial social, historial psicológico completo (incluyendo antecedentes de trastornos alimenticios y abuso de sustancias), actividad física, revisión de medicamentos y factores psicosociales que pudieran afectar la pérdida de peso. Se realizó examen físico que incluyó revisión de las enfermedades cardiovasculares, pulmonares y gastrointestinales, así como una evaluación del estado metabólico y nutricional. Para la obtención de los datos antropométricos se utilizó una balanza con tallímetro marca health o meter para adultos. Para el cálculo del IMC se utilizó la fórmula de Quetelet de la OMS (Peso/talla<sup>2</sup>). Así mismo se solicitó evaluación cardiovascular tomando en cuenta que la American Heart Association Assessment clasifica la cirugía intraabdominal como procedimiento de riesgo intermedio, la obesidad como factor de riesgo y para el control de comorbilidades. El preoperatorio fue complementado con la evaluación por especialista en gastroenterología y neumonología.

Para el diagnóstico de obesidad se utilizó la clasificación según IMC (Kg/m<sup>2</sup>), que establece: normopeso de 18,5 a 24,9; sobrepeso de 25 a 29,9; obesidad grado I de 30 a 34,9; obesidad grado II de 35 a 39,9; obesidad Grado III o mórbida  $\geq 40$ <sup>18</sup>. Los criterios de diabetes mellitus utilizados fueron los establecidos por la ADA: glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL o HbA1c  $\geq 6,5$  % o glucemia plasmática a las 2 horas del test de sobrecarga oral

a la glucosa  $\geq 200$  mg/dL o glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia. Se usó como criterio de buen control metabólico, HbA1c  $< 7\%$ , para remisión completa de diabetes mellitus, los siguientes criterios: HbA1c  $< 5,7\%$ , glucemia basal  $< 100$  mg/dl en ausencia de tratamiento farmacológico de al menos un año de evolución y para remisión parcial, los siguientes: HbA1c 5,7-6,4%, glucemia basal 100-125 mg/dl en ausencia de tratamiento farmacológico de al menos un año de evolución<sup>19</sup>. La dislipidemia se definió como una o más de las siguientes: LDL  $> 130$  mg/dL, HDL  $< 40$  mg/dL, CT  $> 200$  mg/dL, TG  $> 150$  mg/dL. La resolución de cada anomalía lipídica se basó en los criterios de la ADA y Panel III de Tratamiento para Adultos (ATPIII), que incluye: LDL  $< 70$  mg/dL, HDL  $> 40$  mg/dL en hombres y  $> 50$  mg/dL en mujeres, TG  $< 150$  mg/dL y CT  $< 200$  mg/dL<sup>20,21</sup>. El diagnóstico de HTA se basó en cifras de presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg y su resolución  $\leq 130/80$  mmHg en ausencia de tratamiento antihipertensivo<sup>22</sup>.

Se utilizó como instrumento de recolección de datos la historia clínica. Los datos clínicos fueron registrados en 2 fichas diseñadas para el estudio. Una ficha inicial que constó de 4 ítems, el primero corresponde a los datos de identificación, el segundo a los antecedentes personales patológicos, el tercero a los datos de examen físico (presión arterial, parámetros antropométricos) y el cuarto a los paraclínicos (glucemia, creatinina, urea, HbA1c, perfil lipídico). Posteriormente se utilizó una ficha control a los 3, 6 y 12 meses posterior a la cirugía bariátrica que consta del tercero y cuarto ítems de la inicial.

**Análisis estadístico:** Los datos se representaron en gráficos y tablas, las variables categóricas en números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas en media y desviación estándar. La asociación entre variables categóricas antes y después de la cirugía se realizó con la prueba de McNemar. La diferencia entre medias de las variables continuas antes y después de la cirugía se estableció con la prueba de t de student para muestras relacionadas, o su correspondiente no

paramétrico, el test de Wilcoxon. Los cambios en las variables a través del tiempo, y entre los grupos con y sin diabetes, se evaluaron con ANOVA de dos vías y post test de Bonferroni. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

## RESULTADOS

En la tabla I se presentan las variables socio-demográficas y cardiometabólicas de los grupos de estudio antes de la cirugía bariátrica. En total fueron evaluados 76 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grupos, 24 (31,58%) diabéticos y 52 (68,42%) no diabéticos; en ambos grupos

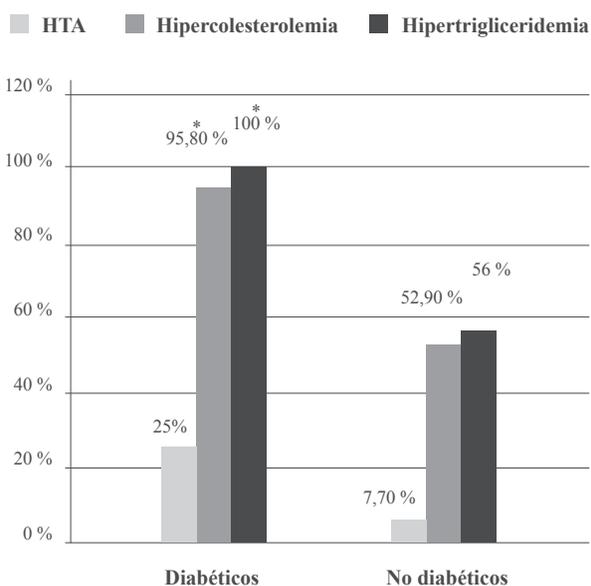
predominó el sexo femenino, 15 (62,5%) y 33 (63,5%) respectivamente. La edad promedio fue de 36 años, con mayoría de 30 a 44 años (39,5%). Con respecto al IMC, el 70,9% de los diabéticos se encontraba en obesidad grado III, mientras que en los no diabéticos predominó la obesidad grado II, (48,1%). Se observa que los valores promedio de la glucemia ( $113,38 \pm 15,58$  vs  $75,79 \pm 9,38$ ;  $p < 0,001$ ), HbA1c ( $9,65 \pm 2,06$  vs  $3,30 \pm 0,64$ ;  $p < 0,001$ ), colesterol total ( $251,98 \text{ mg/dL}$  vs  $213,71$ ;  $p < 0,005$ ), cLDL ( $129,80 \pm 30,97$  vs  $107,82 \pm 30,79$ ;  $p < 0,05$ ) y triglicéridos ( $312,87 \text{ mg/dL}$  vs  $225,66$ ;  $p < 0,001$ ) estaban significativamente más altos en el grupo con diabetes. No hubo diferencias significativas en los niveles de presión arterial.

**Tabla I.** Variables socio-demográficas y cardiometabólicas de los grupos de estudio antes de la cirugía.

Variables	Diabéticos n=24	No Diabéticos n=52	Total n=76
Edad (años)	40,13±10,82	34,42±11,70	36,22±11,67
<b>Grupo Etario</b>			
< 29 años	5 (20,8)	19 (36,5)	24 (31,6)
30 – 44 años	11 (45,8)	19 (36,5)	30 (39,5)
>45 años	8 (33,4)	14 (26,9)	22 (28,9)
<b>Sexo</b>			
Femenino	15(62,5)	33(63,5)	48(63,2)
Masculino	9(37,5)	19(36,5)	28(36,8)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	41,21±3,98	40,04±4,7	40,41±4,49
<b>Estado Nutricional</b>			
Obesidad grado I	1 (4,2)	4 (7,7)	5 (6,6)
Obesidad grado II	6 (25)	25 (48,1)	31 (40,8)
Obesidad grado III	17 (70,9)	23 (44,2)	40 (52,6)
<b>VARIABLES CARDIOMETABÓLICAS</b>			
Glucosa (mg/dL)	113,38±15,58	75,79±9,38***	87,66±21,06
HbA1c (%)	9,65±2,06	3,30±0,64***	5,36±3,25
CT (mg/dL)	251,98±50,93	213,71±57,32**	225,95±57,88
cHDL (mg/dl)	53,31±4,09	56,04±10,07	55,05±8,47
cLDL(mg/dl)	129,80±30,97	107,82±30,79*	115,41±32,33
TG (mg/dL)	312,87±75,06	225,66±97,77***	253,94±99,40
TAS (mmHg)	121,25±8,50	118,37±7,25	119,28±7,73
TAD (mmHg)	82,08±7,21	79,23±6,52	80,13±6,83

Datos de variables continuas en X±DE y de variables categóricas en n (%). \*p=0,05; \*\*p<0,005; \*\*\*p<0,001.

Al categorizar estas variables, se observa en la figura 1, que el 25% en el grupo de los diabéticos tenía HTA y 7,7% de los no diabéticos; el 100% de los diabéticos presentaba hipertrigliceridemia frente a un 56% en los no diabéticos ( $p < 0,001$ ); se evidenció de igual manera con la hipercolesterolemia 95,8% y 52,9%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Al constatar el control metabólico, se demostró que el 95,8% de los diabéticos estaba mal controlado, con HbA1c promedio de 9,65%.

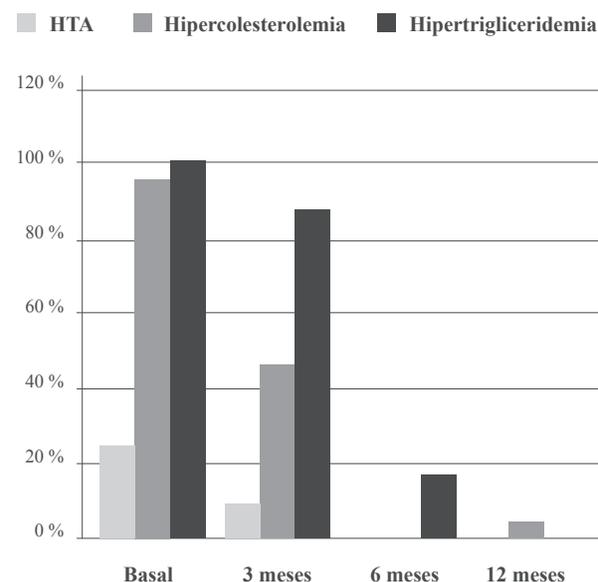


**Fig. 1.** Categorización de los grupos de estudio según sus comorbilidades al inicio del estudio. \* $p < 0,001$

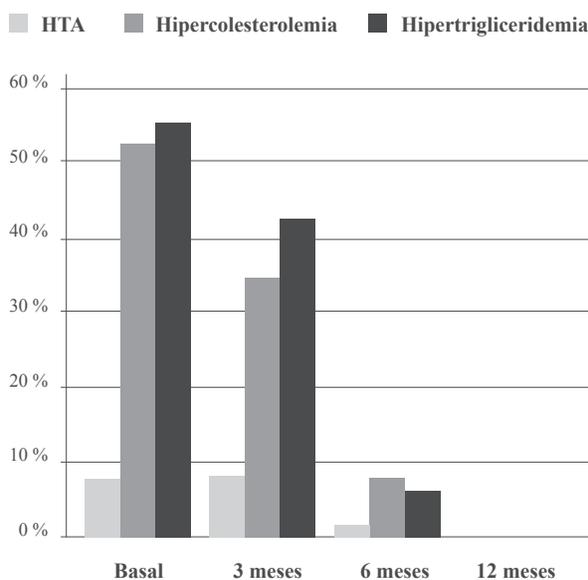
En la figura 2, puede apreciarse la evolución de los parámetros cardiometabólicos posterior a la cirugía de los grupos de estudio. En el grupo de diabéticos a los 3 meses, más del 50% presentaba mejoría de la presión arterial e hipercolesterolemia, sin embargo el 87,5% persistía con hipertrigliceridemia, condición que revierte a los 6 meses en el 83,3% de los casos y en el 100% a los 12 meses. Cambios que se evidenciaron en menor tiempo para la HTA e hipercolesterolemia donde el 100% mejoró a partir de los 6 meses. En relación a los no diabéticos los cambios más significativos se hicieron notar a partir de los 6 meses donde tan solo el 2% padecía HTA, 8,2%

hipercolesterolemia y 6,3% hipertrigliceridemia, pero fue a los 12 meses cuando el 100% de los pacientes presentaron cifras de colesterol, triglicéridos y presión arterial normales.

### DIABÉTICOS



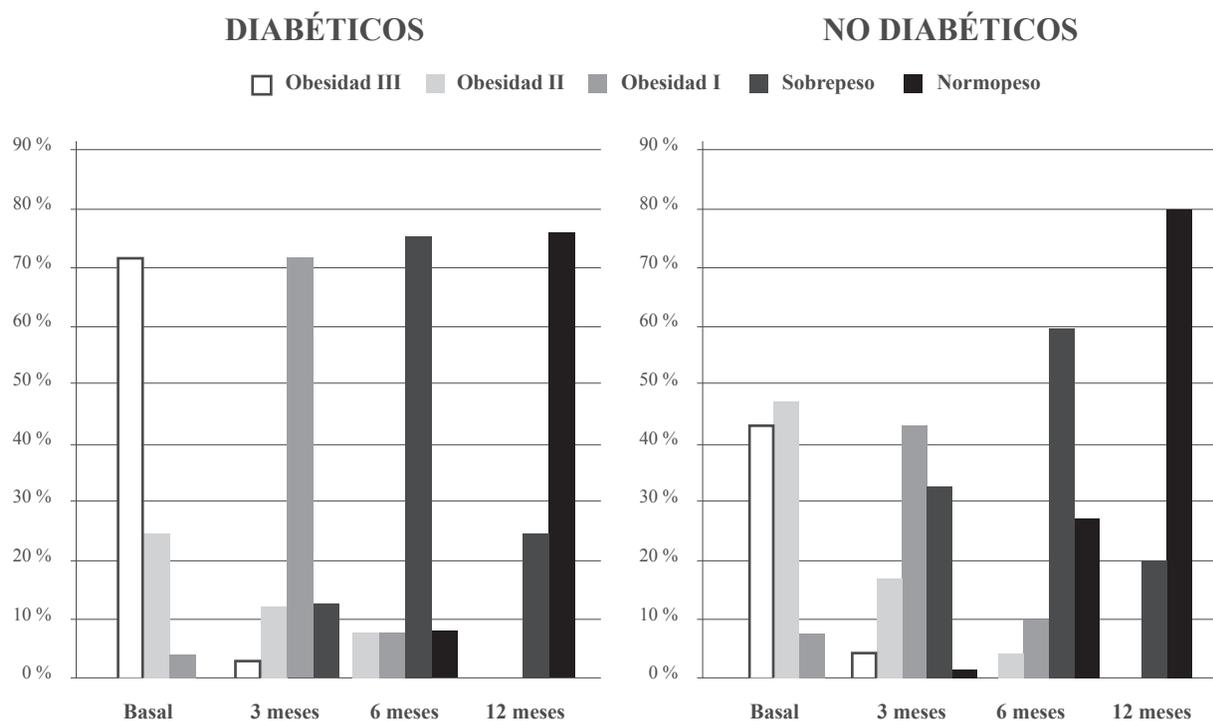
### NO DIABÉTICOS



**Fig. 2.** Categorización de pacientes diabéticos y no diabéticos según sus comorbilidades al inicio del estudio 3, 6 y 12 meses postcirugía.

En la figura 3 se presenta la evolución del estado nutricional de ambos grupos de estudio. Los diabéticos pasaron de estar en su mayoría en obesidad grado III (70,9%) al inicio, a un 75%

en normopeso a los 12 meses, mientras que en los no diabéticos, de obesidad grado II-III (93%) a un 80% en normopeso al final de seguimiento y ausencia de obesidad en ambos.



**Fig. 3.** Categorización de los grupos de estudio según el estado nutricional inicial y su evolución postquirúrgica a los 3, 6 y 12 meses.

Los cambios en las concentraciones promedio de las variables cardiometabólicas posterior a la cirugía se muestran a través de la variación neta (delta) con respecto al basal, en las tablas

II y III. Todas mostraron una variación neta negativa, es decir disminución de los valores, a excepción del cHDL que fue positiva para ambos grupos.

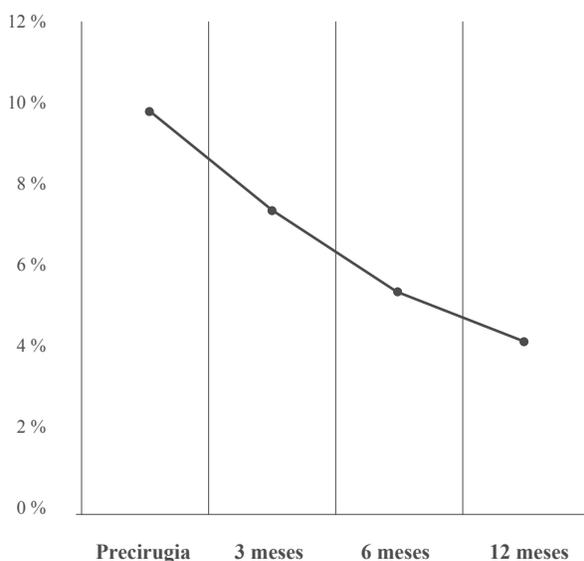
**Tabla II.** Cambios netos (delta) en las variables cardiometabólicas a los 3, 6 y 12 meses post-cirugía en el grupo diabético.

Variables	3meses	6 meses	12 meses
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	- 8,33 ± 1,52	- 13,83 ± 2,37	- 18,25 ± 3,63
<b>Variables cardiometabólicas</b>			
Glucosa (mg/dL)	- 24,38 ± 13,86	- 37,29 ± 13,6	- 39,79 ± 14,47
HbA1c (%)	- 2,2 ± 0,76	- 4,21 ± 1,72	- 5,36 ± 1,97
CT (mg/dL)	- 62,23 ± 36,46	- 82,32 ± 45,45	- 100,25 ± 47,28
TG (mg/dL)	- 54,79 ± 28,38	- 177,96 ± 72,15	- 214,25 ± 74,36
cHDL (mg/dL)	+ 6,76 ± 6,26	+ 3,85 ± 4,06	+ 13,87 ± 6,25
cLDL (mg/dL)	- 19,04 ± 13,74	- 71,8 ± 32,87	- 60,01 ± 26,52
TAS (mmHg)	- 1,82 ± 7,95	- 1,46 ± 8,27	- 3,04 ± 7,65
TAD (mmHg)	- 3,18 ± 7,8	- 3,13 ± 7,49	- 3,91 ± 7,22

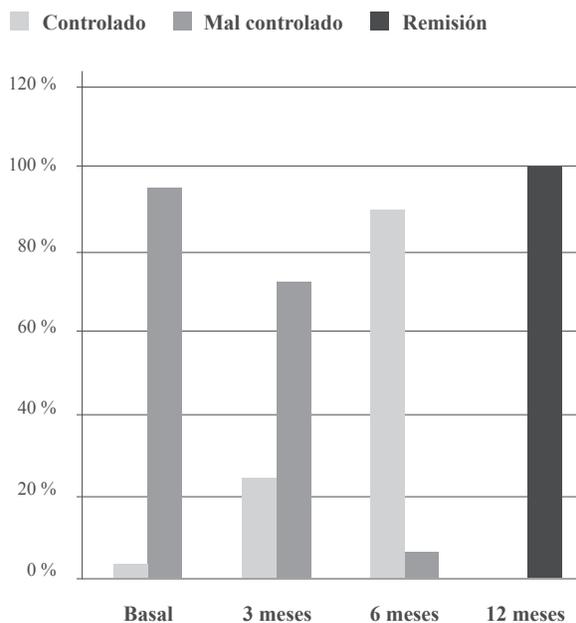
**Tabla III.** Cambios netos (delta) en las variables cardiometabólicas a los 3, 6 y 12 meses post-cirugía en el grupo no diabético.

Variables	3meses	6 meses	12 meses
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	- 8,54 ± 1,97	- 13,71 ± 3,1	- 18,18 ± 4,04
<b>Variables cardiometabólicas</b>			
Glucosa (mg/dL)	- 3,33 ± 7,14	- 3,54 ± 12,01	- 4,98 ± 11,42
HbA1c (%)	- 0,04 ± 0,38	- 0,12 ± 0,55	- 0,02 ± 0,48
CT (mg/dL)	- 39 ± 43,92	- 55,79 ± 47,35	- 63,39 ± 55,92
TG (mg/dL)	- 50,53 ± 58,42	- 107,25 ± 90,48	- 119,83 ± 99,83
cHDL (mg/dL)	+ 2,37 ± 8,72	+ 20,18 ± 22,72	+ 8,92 ± 11,59
cLDL (mg/dL)	- 6,64 ± 14,05	- 31,16 ± 33,38	- 37,49 ± 31,74
TAS (mmHg)	- 1,53 ± 7,79	- 0,1 ± 5,05	- 1,4 ± 7,56
TAD (mmHg)	- 1,22 ± 6,34	- 1,22 ± 4,84	- 2,3 ± 6,79

El descenso de la HbA1c en el grupo diabético fue progresivo en los meses de estudio, llegando a niveles promedio de 4,29% a los 12 meses, obteniendo una reducción de 5,36% con respecto al inicio, como se observa en la figura 4.

**Fig. 4.** Control metabólico con HbA1c del grupo diabético inicial, a los 3, 6 y 12 meses postcirugía.

Con respecto, al control metabólico, fue mejorando progresivamente, siendo evidente a los 6 meses donde más del 90% ya estaba compensado y a los 12 meses hubo remisión del 100% de la diabetes (Figura 5).

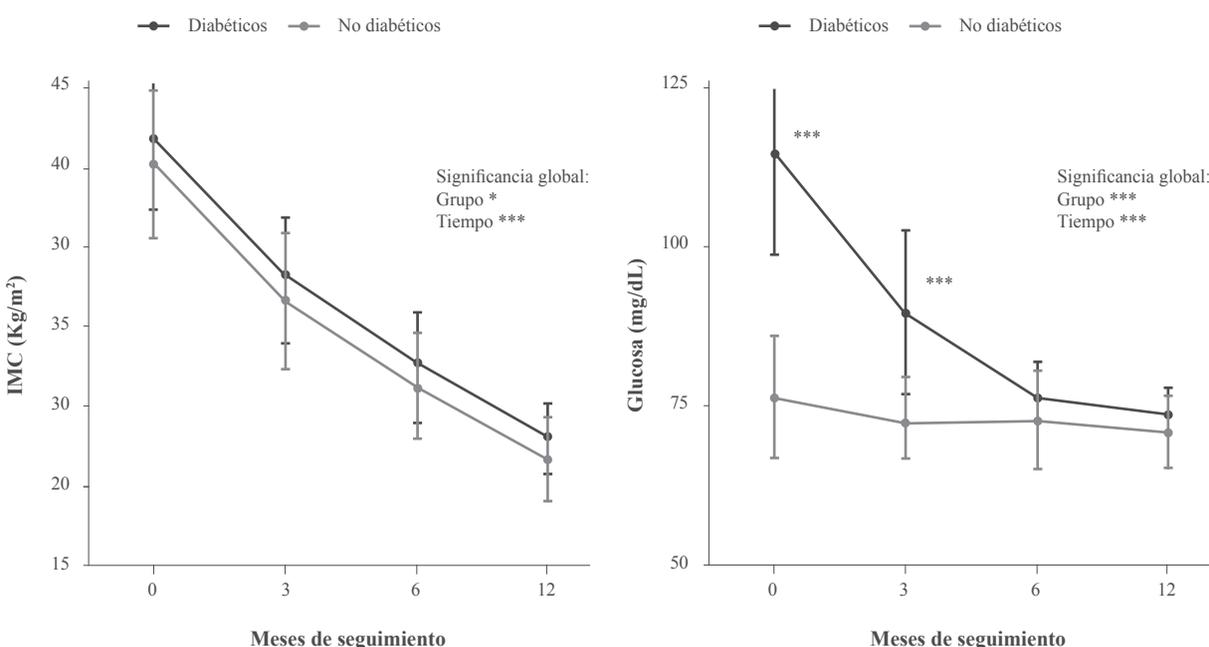
**Fig. 5.** Categorización del control glucémico inicial y a los 3, 6 y 12 meses postcirugía en el grupo de pacientes diabéticos.

Los cambios en las variables a través del tiempo y entre los grupos con y sin diabetes, se muestran en las figuras 6 y 7; hubo cambios significativos del IMC entre los grupos a favor de los diabéticos ( $p<0,05$ ) y en el tiempo del seguimiento ( $p<0,001$ ); de igual manera se observó para la TAS ( $p<0,05$ ) y para la TAD, solo cuando se evaluó a través del tiempo ( $p<0,05$ ).

Los resultados con una gran diferencia estadística se presentaron en la glucemia basal, CT y TG tanto entre los grupos a favor de los diabéticos,

como a través del tiempo ( $p<0,001$ ), mientras que en el cLDL y el cHDL no hubo significancia estadística entre los grupos pero si en el tiempo de seguimiento ( $p<0,001$ ).

A nivel global se observó una relación inversa entre los niveles de colesterol total, cLDL, triglicéridos y el tiempo post cirugía, y directa con los niveles de cHDL en los 2 grupos de estudio. No se pudo comprobar una correlación clínica significativa entre la pérdida de peso y la mejoría de los lípidos.

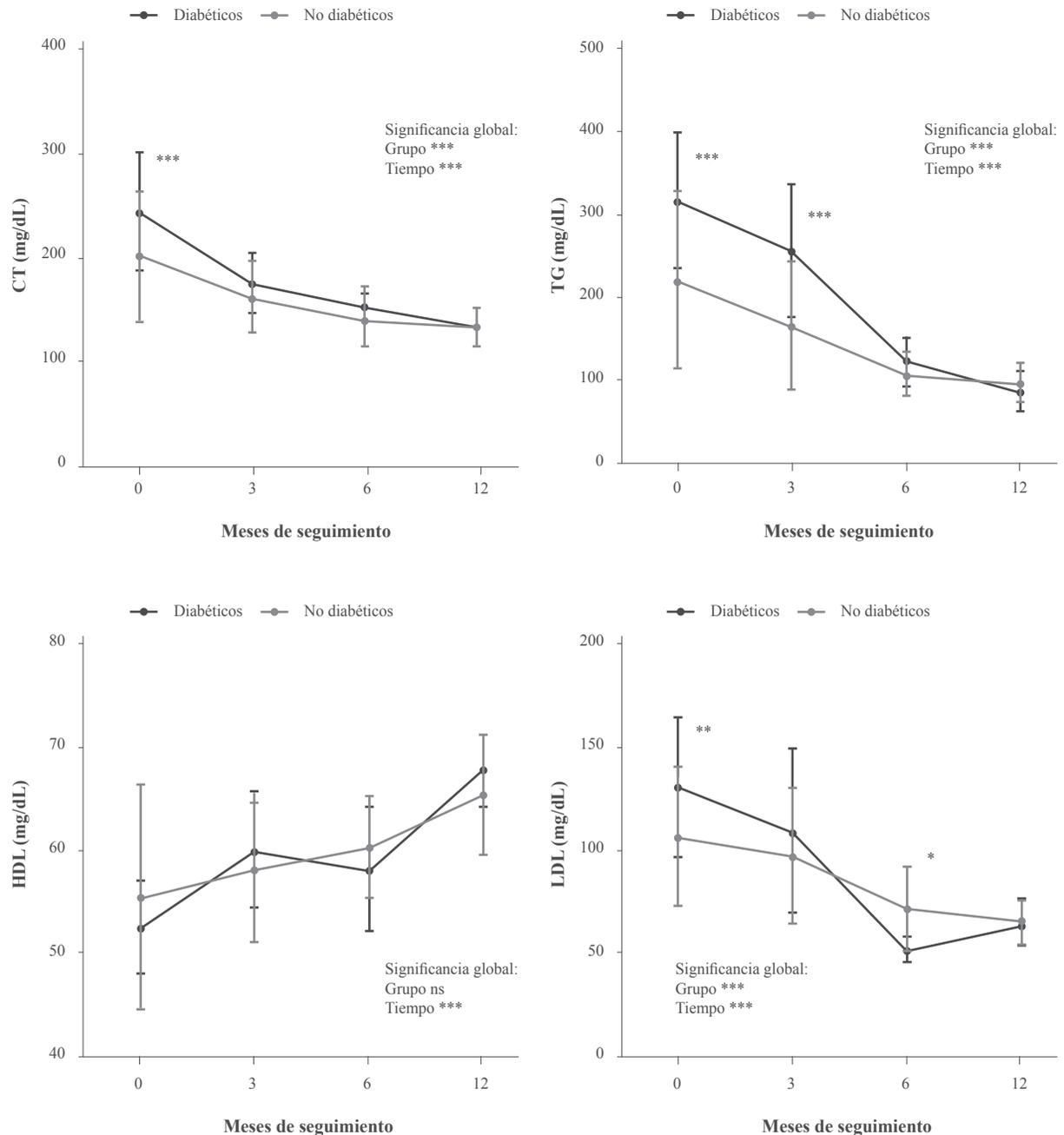


**Fig. 6.** Variación del IMC y glucosa sanguínea a través del tiempo entre los diferentes grupos de estudio. Cada serie temporal muestra los valores promedios y la desviación estándar respectiva. \*:  $p<0,05$  \*\*\*:  $p<0,001$ .

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación permiten demostrar que la cirugía bariátrica es una opción eficaz como tratamiento de la obesidad en individuos que no logran la pérdida de peso supervisada. Sus efectos se extienden más allá de su obvio propósito de reducción de peso significativo y sostenible, ya que se logra la reducción de las comorbilidades asociadas con la obesidad, donde los pacientes presentan riesgo

adicional del 44% para diabetes<sup>4,7</sup> y hasta el 50% de dislipidemia<sup>23</sup>. Estos datos concuerdan con nuestro estudio donde el 31,6% de los pacientes eran diabéticos y más del 50% padecían algún tipo de dislipidemia. Por su parte, los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición indican que la prevalencia de hipertensión entre individuos con un IMC>30 kg/m<sup>2</sup> es de 42,5%, que difieren del presente estudio donde hubo menor porcentaje de HTA, 13,2% del total<sup>24</sup>.



**Fig. 7.** Variación de los lípidos a través del tiempo entre los diferentes grupos de estudio. Cada serie temporal muestra los valores promedios y la desviación estándar respectiva. \*\*\*:  $p < 0,001$ .

En el grupo de pacientes incluidos en este trabajo hubo predominancia del género femenino con 63,2%, lo que está en concordancia con los resultados del estudio STAMPEDE, el primer estudio clínico aleatorizado con 3 años de seguimiento que evaluó 150 pacientes obesos con DM2 no controlada asignados al azar para recibir

terapia médica o quirúrgica, con 68% de dicho género con una edad media mayor a la de nuestra población ( $48 \pm 8$  años vs  $36,22 \pm 12$ ). En cuanto al nivel basal medio de HbA1c fue similar al nuestro, de  $9,3 \pm 1,5\%$ ; por su parte, el IMC inicial fue mayor en nuestro trabajo ( $40,41 \pm 4,49$  vs  $36,0 \pm 3,5$ )<sup>25</sup>. Un metanálisis de Carswell y col<sup>26</sup> con 7815

sujetos que se sometieron a RYGB por obesidad mórbida, muestra una preponderancia femenina en 81%, con edad de  $42\pm 5$  años y  $48\pm 4$  kg/m<sup>2</sup> de IMC basal.

En lo que respecta al descenso del IMC, se encontró que a mayor tiempo de transcurrida la cirugía, mayor era la disminución del IMC, con un descenso de  $18,25\pm 3,63$  kg/m<sup>2</sup> para el grupo con diabetes y  $18,18\pm 4,04$  kg/m<sup>2</sup> para el grupo sin diabetes, a los 12 meses de seguimiento. Resultados superiores a los obtenidos por Głuszek y col<sup>5</sup> en su estudio con 163 pacientes cuyo IMC excedía los 40 o 35 kg/m<sup>2</sup>, sometidos a cirugía bariátrica, la mayor pérdida del IMC se registró en el grupo con más de 24 meses de observación con promedio de pérdida de IMC de  $10,32$  kg/m<sup>2</sup>, en comparación con  $8,48$  kg/m<sup>2</sup> después de 12 meses y  $7,32$  kg/m<sup>2</sup> después de 6 meses.

La dislipidemia es la principal causa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV), la principal causa de muerte en todo el mundo, y la obesidad es un factor de riesgo independiente tanto para la dislipidemia como para la ECV. La dislipidemia más comúnmente asociada con la obesidad incluye elevación de triglicéridos y cLDL, con cHDL subnormal<sup>27</sup>. Datos que se reflejan en nuestra investigación donde en el grupo diabético, más del 95% tenía hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, y más del 50% del grupo no diabético padecían algún tipo de dislipidemia, con diferencias significativas entre los grupos estudiados, niveles más altos en diabéticos de triglicéridos, colesterol total y cLDL e incluso mayores a los encontrados por Pujante y col ( $312,87\pm 75,06$  vs  $194$  mg/dL;  $251,98\pm 50,93$  vs  $198$  mg/dL;  $129,80\pm 30,97$  vs  $112$  mg/dL, respectivamente) y niveles de cHDL menores en este último ( $53,31\pm 4,09$  vs  $48$  mg/dL)<sup>15</sup>.

Con respecto a los cambios en el perfil lipídico posterior a la cirugía bariátrica en nuestro trabajo, las concentraciones de triglicéridos disminuyeron rápidamente desde el tercer mes, y esta disminución se mantuvo durante todo el período del primer año y la remisión se alcanzó en el 100% a los 12 meses en ambos grupos, descenso similar se obtuvo con el colesterol y su normalización en el 100% de los

pacientes en el grupo no diabético y 95,8% en los diabéticos a los 12 meses; son resultados que se asemejan al trabajo de Pujante y col<sup>16</sup>, donde las concentraciones de colesterol total y triglicéridos disminuyeron rápidamente desde el primer mes ( $p < 0,001$ ) y se normalizaron en más del 80% a los 15 meses. Las concentraciones plasmáticas de cHDL aumentaron progresivamente hasta los 15 meses ( $p = 0,004$ ); en nuestra población fue más notorio a los 12 meses, mientras que los niveles de cLDL tuvieron el descenso más pronunciado a los 6 meses manteniéndose estable a los 12 meses.

El estudio actual no reveló una correlación clínica significativa entre la pérdida de peso y la mejoría de los lípidos. La literatura sobre el tema es inconsistente. Varios estudios han mostrado correlaciones entre la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica y la mejora en los niveles de lípidos. Las mejorías clínicamente importantes en los lípidos plasmáticos después de la cirugía bariátrica ocurren en el período postoperatorio temprano, antes de una pérdida de peso sustancial, apoyando la afirmación de que estos cambios son una consecuencia directa de la cirugía más que de la pérdida de peso, per se. Existen varios mecanismos endógenos y exógenos plausibles a través de los cuales el LBGYR puede reducir directamente los niveles de lípidos plasmáticos. En primer lugar hay una reducción global en la ingesta de alimentos, que se ha relacionado con la saciedad temprana y la pérdida del apetito, asociada con un aumento del péptido tirosina-tirosina (PYY) postprandial y del GLP-1; segundo, hay alteración de la microbiota intestinal, que ocurre después de cambios exógenos en la dieta, realineación intestinal y pH luminal alterado, y en tercer lugar, en el período postprandial, los niveles elevados de insulina mejoran el almacenamiento de triglicéridos en tejido adiposo e inhiben la lipólisis. Adicionalmente, la insulina tiene la capacidad de suprimir la tasa endógena de ácidos grasos libres no esterificados (NEFA), lipólisis del tejido adiposo intracelular y posiblemente estimular la esterificación de NEFA en tejido adiposo<sup>20</sup>.

El control metabólico del grupo diabético, mejoró significativamente, expresado en el descenso

neto de glucemia y HbA1c de  $39,79 \pm 14,47$  mg/dL y  $5,36 \pm 1,97$  %, respectivamente a los 12 meses, y categóricamente, el 25% de los pacientes estaba compensado a los 3 meses (HbA1c < 7%), 91,7% a los 6 meses y el 100% al año presentó HbA1c < 6,5% ( $p < 0,001$ ), en comparación con el 4,2% de pacientes controlados al inicio de la investigación; esto implica una probable disminución de las complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas. Estos resultados son superiores al trabajo de Seki y col<sup>27</sup>, quienes realizaron un estudio prospectivo en 28 pacientes para evaluar el impacto de la cirugía bariátrica en pacientes diabéticos no controlados, donde al año, el control glucémico óptimo de HbA1c < 7% se logró en el 54% de los pacientes en comparación con el 3,6% al inicio del estudio ( $p < 0,001$ ) y solo el 23% de los pacientes alcanzaron una HbA1c < 6,5% sin medicamentos para la diabetes en comparación con el 0% al inicio del estudio ( $p = 0,007$ ), al igual que Ahmed y col<sup>28</sup>, que lograron una reducción del 25,9% al año de seguimiento, en un estudio retrospectivo con 318 pacientes sometidos a cirugía bariátrica, con una reducción significativa en la HbA1c de  $8,5 \pm 2,4$  preoperatorio versus  $6,3 \pm 1,0$  posoperatorio ( $p = 0,001$ ) en el grupo de diabetes.

Además de la mejoría sustancial, en un porcentaje importante de los casos logran remisión de la DM2; en un metanálisis, que involucra 19 estudios, con un total de 4.070 pacientes, describen una tasa de remisión del 78% después de la cirugía bariátrica. La mayoría de estos estudios fueron retrospectivos, con seguimiento de 1 a 3 años en promedio, y varía según el tipo de procedimiento<sup>29</sup>. Resultados similares se obtuvieron en el estudio SOS, con la tasa de remisión del 72% a los 2 años y 36% a los 10 años en comparación con pacientes no quirúrgicos con 21% y 13%, respectivamente ( $p < 0,001$ )<sup>30</sup>. De igual manera, Madsen y col<sup>11</sup>, en un estudio de cohorte con una población de 1111 individuos con DM2 tratados por BGYR, al año de seguimiento, el 74% experimentó una remisión de la diabetes, mientras que el 27% había recaído después de los 5 años. A diferencia de estos estudios, en el presente trabajo se logró la remisión en el 100% de los pacientes a los 12

meses de seguimiento. Sin embargo, las tasas de remisión de DM2 varían en la literatura, Yan y col<sup>31</sup> informó 56,81% (36,8–90,3%) de remisión en su metaanálisis, mientras que Chang y col<sup>32</sup> encontraron 95,15% (88,38–98,8%) de remisión de DM2, relacionándose con este trabajo.

Los mecanismos de remisión de la DM2 después de la cirugía bariátrica implican una cascada de cambios anatómicos, fisiológicos, y posteriores adaptaciones metabólicas que ejercen efectos beneficiosos sobre la producción y sensibilidad a la insulina después de la cirugía bariátrica, que conducen a la mejora de la hiperglucemia e incluso restauración de la euglucemia. Los principales factores contribuyentes pueden separarse en aquellos relacionados con la pérdida de peso y aquellos que son independientes de la pérdida de peso<sup>16,33</sup>. El principal mecanismo de esta cirugía para la pérdida de peso es el establecimiento postoperatorio de un profundo estado de balance energético negativo, que conduce a la restauración a largo plazo de la sensibilidad periférica a la insulina. Las reducciones sostenidas en la ingesta de energía después de la cirugía dependen principalmente de la reducción del hambre e inducción de saciedad. Esto puede estar relacionado con la distensión postprandial temprana de una capacidad reducida de bolsa gastrointestinal superior que envía señales de saciedad a través de las diferentes vías vagales, o a través de redes de señalización de hambre y saciedad en áreas subcorticales del cerebro que regulan el consumo energético<sup>34,35</sup>. Otro de los mecanismos implica una secreción intestinal postprandial aumentada de péptidos inductores de saciedad como el péptido similar al glucagón 1, el péptido YY y la oxintomodulina, combinado con una disminución de la secreción de hormonas orexigénicas como la grelina, y posiblemente alteración en la señalización de leptina en el hipotálamo. Factores adicionales que promueven la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica incluyen un aumento del gasto energético total y una mayor termogénesis inducida por las comidas, cambios posquirúrgicos en la microbiota intestinal y fisiología alterada de los ácidos biliares<sup>35</sup>.

En el presente estudio la HTA, otra de las comorbilidades más comunes asociadas a la obesidad, estaba controlada previo a la cirugía bariátrica, con remisión en el 100% de los pacientes desde los 6 a 12 meses de seguimiento, mientras que Athyros y col<sup>34</sup>, reportaron tasas más bajas durante este mismo tiempo, con el 46% de los pacientes y el 19% mostró mejoría en las cifras de presión arterial. Los pacientes con resolución completa tenían una duración más corta de la hipertensión, en comparación con los pacientes sin resolución (53 vs 95 meses, respectivamente,  $p=0,01$ ).

Este estudio tiene limitaciones que vale la pena mencionar. Por tratarse de un estudio retrospectivo, hubo pérdida de información recopilada de algunos pacientes durante los meses de seguimiento, lo que podría mostrar un sesgo en el estudio. De igual manera el tiempo de seguimiento fue de 12 meses, sería interesante continuar el seguimiento por un tiempo mayor y constatar la variabilidad de los resultados obtenidos a corto y mediano plazo, de ésta manera conocer la tasa de remisión, recaídas y complicaciones a largo plazo. Así mismo, comparar los resultados de acuerdo a los distintos tipos de cirugía bariátrica, objetivo que no se pudo establecer en esta investigación debido a que se realizó en la gran mayoría un mismo tipo de cirugía, con esto se afianzarían las recomendaciones internacionales de las ventajas de un tipo particular de procedimiento quirúrgico para los pacientes con diferentes comorbilidades cardiometabólicas.

Se concluye en que la cirugía bariátrica es catalogada como el tratamiento más exitoso para la reducción sostenida de peso; aunque se desarrolló inicialmente como una estrategia para la obesidad mórbida, muchos estudios han demostrado que mejora consistentemente diversos parámetros metabólicos, logrando una disminución de la concentración de lípidos plasmáticos, niveles de presión arterial en pacientes hipertensos y el riesgo cardiovascular a largo plazo, así como remisión de la DM2<sup>13</sup>. En esta investigación, los resultados fueron consistentes con tales planteamientos, obteniendo las siguientes conclusiones:

1. La cirugía bariátrica logra una pérdida de peso

sustancial, llevando a más del 75% de los pacientes desde diferentes grados de obesidad a normopeso.

2. Los cambios favorables en la glucemia, HbA1c, perfil lipídico y presión arterial, posterior a la cirugía bariátrica, se presentan desde el postoperatorio temprano, sugiriendo la existencia de otros mecanismos implicados, además de la pérdida de peso per se.

3. La cirugía bariátrica logra la remisión de la DM2, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en más del 90% de los pacientes a los 12 meses de seguimiento.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chen HJ, Xue H, Liu S, Huang TTK, Wang YC, Wang Y. Obesity trend in the United States and economic intervention options to change it: A simulation study linking ecological epidemiology and system dynamics modeling. *Public Health* 2018;161:20-28.
- Malo-Serrano M, Castillo MN, Pajita DD. La obesidad en el mundo. *An Fac med* 2017;78:173-178. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>.
- WHO. Obesidad y sobrepeso. Ginebra: World Health Organization, 2021. Accedido en febrero 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Morales García LI, Ruvalcaba Ledezma JC. La obesidad, un verdadero problema de salud pública persistente en México. *JONNPR* 2018;3:643-654.
- Głuszek S, Bociek A, Suliga E, Matykiewicz J, Kołomańska M, Bryk P, Znamirowski P, Nawacki L, Głuszek-Osuch M, Wawrzycka I, et al. The effect of bariatric surgery on weight loss and metabolic changes in adults with obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5342. doi: 10.3390/ijerph17155342.
- García Milian AJ, Creus García ED. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2016;32:1-13.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Executive summary: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity*. 2014;22(S2):S5-S39. doi: 10.1002/oby.20821.

8. Casimiro I, Sam S, Brady MJ. Endocrine implications of bariatric surgery: a review on the intersection between incretins, bone, and sex hormones. *Physiol Rep* 2019;7:e14111. doi: 10.14814/phy2.14111.
9. Byrd AS, Toth AT, Stanford FC. Racial disparities in obesity treatment. *Curr Obes Rep* 2018;7:130-138. doi: 10.1007/s13679-018-0301-3.
10. Villena-López EL, Barreda-Zaleta L, Sánchez-Luna JP, Camacho JO, Rodríguez-Weber FL, D'iaz-Greene EJ. Efecto en el control glucémico y modificación del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. *Med Int Mex* 2018;34:423-434. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1706>.
11. Madsen LR, Baggesen LM, Richelsen B, Thomsen RW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia* 2019;62:611-620.
12. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, O'Brien R, Bogart A, Theis MK, Anau J, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018;320:1570-1582. doi: 10.1001/jama.2018.14619.
13. Spivak H, Sakran N, Dicker D, Rubin M, Raz I, Shohat T, Blumenfeld O. Different effects of bariatric surgical procedures on dyslipidemia: a registry-based analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1189-1194. doi: 10.1016/j.soard.2017.03.013.
14. Purnell JQ, Selzer F, Wahed AS, Pender J, Pories W, Pomp A, Dakin G, Mitchell J, Garcia L, Staten MA, et al. Type 2 diabetes remission rates after laparoscopic gastric bypass and gastric banding: results of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *Diabetes Care* 2016;39:1101-1107. doi: 10.2337/dc15-2138.
15. Pujante P, Hellin MD, Fornovi A, Martínez Cambor P, Ferrer M, García-Zafra V, Hernández AM, Frutos MD, Luján-Monpeán J, Tébar J. Modification of cardiometabolic profile in obese diabetic patients after bariatric surgery: changes in cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:812-818. doi: 10.1016/j.rec.2013.05.018.
16. Navarrete Aulestia S, Leyba J, Navarrete LLS, García Caballero M, Sanchez N, Pulgar V, Vivas A. Roux-en-Y gastric bypass for treatment of patients with DM type 2 and BMI of 30 to 35 Kg/m<sup>2</sup>. *Nutr Hosp* 2012;27:1160-1165. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5855.
17. Navarrete Aulestia S, Leyba J, Navarrete LLS, Borjas G, Tapia J, Alcázar R. Results of the comparative study of 200 cases: one-anastomosis gastric bypass vs Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery* 2018;28:2597-2602. doi: 10.1007/s11695-018-3224-x.
18. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2018. Accessed on 15 October 2018. Available online: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification on diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2021; 37:581-590.
20. Jiménez JM, Carbajo MA, López M, Cao MJ, R'uíz-Tovar J, García S, Castro MJ. Changes in lipid profile, body weight variables and cardiovascular risk in obese patients undergoing one anastomosis gastric bypass. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5858. doi: 10.3390/ijerph17165858.
21. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:160.e1-e78.
23. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg* 2009;19:1605-1611.
24. Gino S, Guido G, Luca S, Gerardo S. Obesity and hypertension *Pharmacol* 2017; 122:1-7.
25. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ESH, Nissen SE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002-2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
26. Carswell KA, Belgaumkar AP, Amiel SA, Patel AG. A systematic review and metaanalysis of the effect of gastric bypass surgery on plasma lipid levels. *Obes Surg* 2016;26:843-855. doi: 10.1007/s11695-015-1829-x.
27. Seki Y, Kasama K, Yasuda K, Kikkawa E, Watanabe N, Kurokawa Y. Metabolic surgery for inadequately controlled type 2 diabetes in non-severely obese Japanese: a prospective, single center study. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:978-985. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.016.
28. Ahmed AE, Alanazi WR, Ahmed RA, AlJohi W, AlBuraikan DA, AlRasheed BA, AlMuqbil BI, Al-Zahrani AA, Yousef ZM, Al-Jahdali H. The influences of bariatric surgery on hemoglobin A1c in a sample of obese patients in Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018;11:271-276. doi: 10.2147/DMSO.S161540.
29. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041.
30. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Boucharde C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson Bo, Narbro K, Sjöström CD, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
31. Yan Y, Sha Y, Yao G, Wang S, Kong F, Liu H, Zhang G, Zhang H, Hu C, Zhang H. Roux-en-Y Gastric bypass versus medical treatment for type 2 diabetes mellitus in obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016;95:e3462. doi: 10.1097/MD.0000000000003462.
32. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery:

- an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Sur.* 2014;149: 275-287. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654.
33. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86. doi: 10.1001/jama.2013.281361.
  34. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev* 2011;12:515-524. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00831.x.
  35. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.

# TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL BAJO TERAPIA CON INSULINA VERSUS METFORMINA: UNA REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA.

*Isabel Bastos<sup>1</sup>, Vânia de Oliveira<sup>2</sup>, Flávia Gonçalves<sup>2</sup>, Ângela Sousa Silva<sup>3</sup>, Miguel Saraiva<sup>4</sup>, Maria Tarrío<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>USF Vimaranes, ACeS Alto Ave, Portugal. <sup>2</sup>USF São Nicolau, ACeS Alto Ave, Portugal. <sup>3</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Centro hospitalario do Médio Ave, Portugal. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Hospitalario Universidad de Oporto, Portugal.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 158-172

## RESUMEN

**Objetivo:** La Diabetes Gestacional (DG) confiere un aumento significativo del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo. El objetivo de este artículo fue analizar el impacto de la utilización de metformina, comparativamente con insulina, en embarazadas con DG en el desarrollo de hipertensión gestacional (HG) y preeclampsia (PE).

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre enero 2010 y diciembre 2021 en las bases de datos *PubMed, Cochrane, DARE, National Guideline ClearingHouse, Evidence Based Medicine Online, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines*. Se siguió la declaración PRISMA y se utilizó la escala SORT para asignar niveles de evidencia y fuerza de recomendación (FR).

**Resultados:** Se identificaron 158 artículos y se seleccionaron 11 que cumplieron los criterios de inclusión: 10 revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, y un estándar de orientación clínica. En total, este artículo se basó en 11 estudios, con 2415 participantes, 1204 tratados inicialmente con metformina y 1211 con insulina.

**Conclusión:** Relativo al riesgo de HG, todos los artículos mostraron que la metformina se asocia a una disminución estadísticamente significativa de riesgo, en comparación con la insulina (FR A). En cuanto al desarrollo de PE, algunos artículos mostraron una reducción, pero no fue estadísticamente significativa. La elección del antidiabético en la DG debe considerar no solo el control glucémico, sino beneficios indirectos, como la reducción del riesgo de trastornos hipertensivos. Se necesitan estudios adicionales para determinar su impacto en otros resultados, así como efectos a largo plazo.

**Palabras clave:** Diabetes gestacional; hipertensión gestacional; preeclampsia; metformina; insulina.

## HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES ON INSULIN VERSUS METFORMIN THERAPY: AN EVIDENCE-BASED REVIEW.

### ABSTRACT

**Objective:** Gestational Diabetes (GD) confers a significant increase in the risk of hypertensive disorders of pregnancy. The purpose of this study was to compare treatment with insulin versus metformin, in pregnant women with GD, regarding the development of gestational hypertension (GH) and preeclampsia (PE).

**Methods:** A search of articles published between January 2010 and December 2021 was carried out in the databases PubMed, Cochrane, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Guideline ClearingHouse,

---

Artículo recibido en: junio 2022. Aceptado para publicación en: septiembre 2022.

Dirigir correspondencia a: Isabel Bastos. Email: isabel.bastos.24@gmail.com

Evidence Based Medicine Online, Guidelines Finder, and Canadian Medical Association Practice Guidelines. PRISMA guidelines were followed, and the SORT scale was used to assign levels of evidence and strengths of recommendation (SOR).

**Results:** One hundred fifty-eight articles were identified and 11 that met the inclusion criteria were selected: 10 systematic reviews and/or meta-analyses and one clinical guideline. In total, this article was based on 11 studies, with 2415 participants, 1204 initially treated with metformin and 1211 with insulin.

**Conclusion:** Regarding the risk of GH, all articles included showed that metformin is associated with a statistically significant decrease in this risk, compared to the use of insulin (SOR A). Regarding the development of PE, some articles showed a reduction, but it was not statistically significant. The choice of antidiabetic in GD must consider not only glycemic control, but also indirect benefits, such as the reduction of the risk of hypertensive disorders. Additional studies are needed to determine the impact of metformin on other outcomes, as well as to assess long-term effects.

**Keywords:** Gestational Diabetes; Gestational Hypertension; Preeclampsia; Metformin; Insulin.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Gestacional (DG) se define como un subtipo de hiperglucemia diagnosticado por primera vez durante el embarazo<sup>1</sup>. La DG confiere un aumento significativo en el riesgo de desarrollo de complicaciones maternas y fetales, como el aborto espontáneo, las anomalías fetales, la preeclampsia (PE), la macrosomía y la hipoglucemia neonatal<sup>2</sup>.

Con respecto a las complicaciones maternas, las mujeres con DG tienen mayor riesgo de hipertensión en el embarazo, Hipertensión Gestacional (HG), PE y Eclampsia, que representa la segunda causa de muerte materna directa. Las complicaciones hipertensivas del embarazo pueden provocar hemorragia intracerebral, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad y muerte intrauterina. En este sentido, además del control glucémico, el control de la presión arterial resulta ser un aspecto relevante en mujeres con DG<sup>3</sup>.

Durante años, la terapia con insulina ha sido el tratamiento farmacológico de primera línea para la DG no controlada con intervención no farmacológica. Sin embargo, este enfoque es bastante exigente en el seguimiento de los valores glucémicos diarios para evitar la hipoglucemia neonatal y, al mismo tiempo, mantener el control glucémico<sup>4</sup>. También puede haber un aumento de apetito y aumento de peso, además de la necesidad

de la administración inyectable<sup>5</sup>. Una alternativa lógica sería una opción de tratamiento oral que sea a la vez segura, eficaz, económica y más aceptable para la mujer embarazada con DG<sup>4</sup>.

La metformina es una biguanida que previene la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina<sup>6</sup>. Aunque tradicionalmente se evita en el embarazo, debido a su riesgo potencial de hipoglucemia neonatal y teratogenicidad asociada a su transmisión placentaria, cada vez hay más evidencia sobre su seguridad y eficacia<sup>5</sup>. Así, el uso de metformina durante el embarazo ha ganado espacio, demostrando su eficacia en el tratamiento de la DG, y que puede estar asociada a algunos beneficios, concretamente en la prevención de la PE<sup>6</sup>.

Ante esta incertidumbre, este trabajo se realizó para analizar el impacto del uso de metformina, comparativamente al uso de insulina, en mujeres embarazadas con DG en el desarrollo de trastornos hipertensivos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de trabajo:** Revisión bibliográfica basada en la evidencia.

**Diseño y descripción del procedimiento:** La Tabla I resume los criterios de inclusión y exclusión utilizados en este estudio.

**Tabla I.** Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la metodología.

Criterios	Inclusión	Exclusión
<b>Población</b>	Embarazadas con Diabetes Gestacional bajo tratamiento farmacológico	Diabetes Mellitus antes del embarazo.
<b>Intervención</b>	Tratamiento con metformina (con o sin insulina).	Otros tratamientos.
<b>Comparación</b>	Tratamiento con insulina.	Otros tratamientos.
<b>Resultado</b>	Desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia).	Otros resultados.
<b>Diseño del Estudio</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorios y guías clínicas.	Revisiones clásicas, artículos de opinión, estudios observacionales y ensayos clínicos no aleatorizados y/o controlados.

Los estudios elegibles fueron Metaanálisis (MA), Revisiones Sistemáticas (RS), Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECAC) y Estándar de Orientación Clínica (EOC) que: analizaron a mujeres embarazadas diagnosticadas con DG en cualquier trimestre del embarazo bajo tratamiento farmacológico (metformina con o sin insulina versus insulina); y que demostró resultados relacionados con el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo (HG, PE, eclampsia).

Se excluyeron las embarazadas con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus; estudios que utilizaron otros comparadores, como la glibenclamida, ya que, a pesar de tener un transporte placentario mínimo, varios estudios reportan un aumento del riesgo neonatal de hipoglucemia y macrosomía con su uso<sup>7-9</sup>. También se excluyeron los estudios que incluyeron otros resultados, como resultados fetales o neonatales, pero no el resultado de interés. Se analizaron artículos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2021, en español, portugués, e inglés.

**Fuentes y método de recolección de datos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en diciembre de 2021, utilizando una combinación de los siguientes términos MeSH: “diabetes gestacional”, “diabetes inducida por el embarazo”, “hipertensión inducida por el embarazo”, “hipertensión gestacional”, “hipertensión transitoria del embarazo”, “metformina”, “insulina”.

Se realizaron búsquedas en *PubMed*, *Cochrane*, *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)*, *National Guideline Clearing House*, *Medicina basada en la evidencia Online*, *Guidelines Finder*, *Bandolier*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 28 de noviembre y el 16 de diciembre de 2021 por dos revisores. El proceso se llevó a cabo en dos pasos. Inicialmente, los artículos fueron seleccionados de forma independiente por dos revisores mediante el análisis del título y el resumen, procediendo al segundo paso luego de su inclusión por al menos uno de los revisores. En el segundo paso, se realizó un análisis del artículo completo y las discrepancias en cuanto a la elegibilidad se resolvieron por consenso con un tercer revisor.

El presente estudio se basó en la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>10</sup>.

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, según la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane<sup>11</sup>.

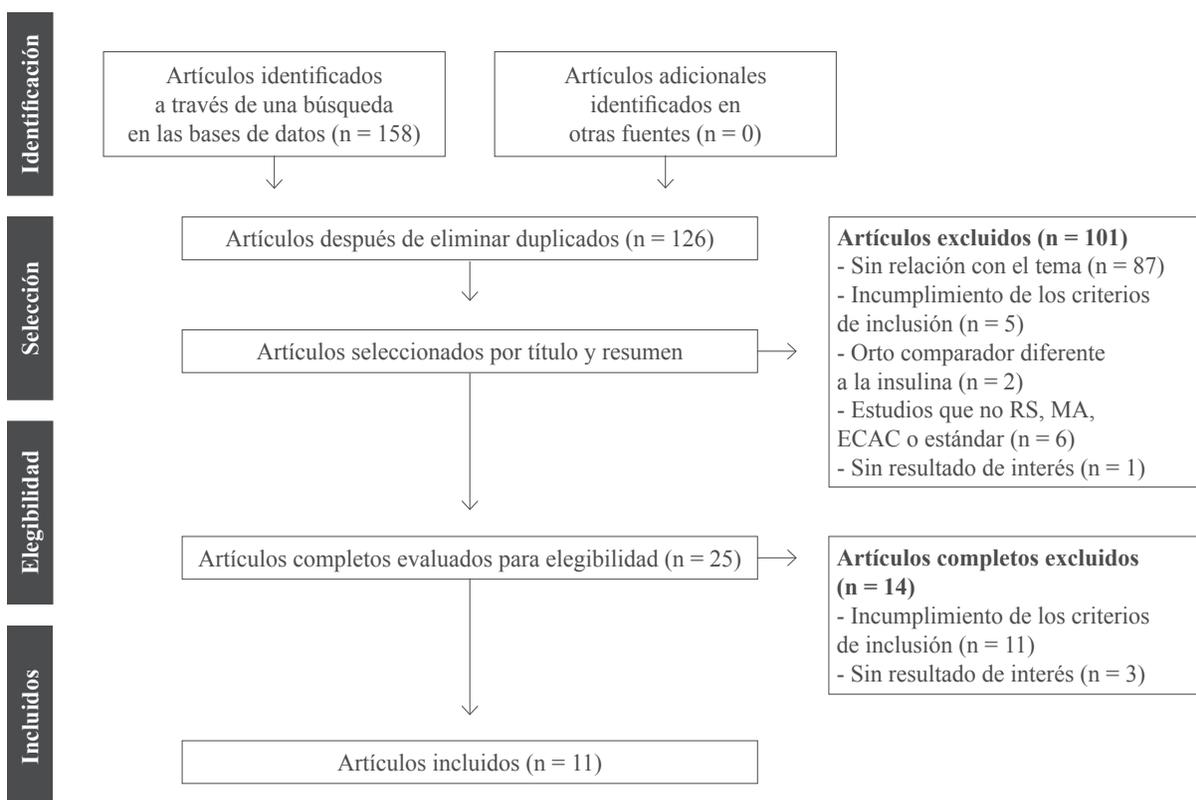
Se utilizó la escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) de la *American Academy of Family Physicians* para asignar los niveles de evidencia (NE) y las fuerzas de recomendación (FR)<sup>12</sup>, y la evaluación fue discutida por todos los autores.

## RESULTADOS

### Características de los estudios incluidos.

La búsqueda realizada dio como resultado la identificación de 158 artículos. Después de eliminar los artículos duplicados, se seleccionaron 126 artículos basándose en el análisis del título y el resumen.

Esta primera revisión resultó en 25 artículos, los cuales fueron completamente evaluados, habiéndose seleccionado 11 que cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión: 10 RS/MA y uno EOC. El diagrama 1 representa el esquema de selección de artículos según las recomendaciones PRISMA, con los respectivos motivos de exclusión.



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

Las tablas II y V resumen las principales características de los artículos seleccionados para la revisión.

### Tipos y resultados de los estudios.

**Revisiones sistemáticas y metaanálisis:** La Tabla II resume las principales características de los 10 RS/MA incluidos. Los artículos utilizados se basaron en una comparación directa entre el uso de insulina y metformina en embarazadas con DG y la aparición en estos dos grupos de fenómenos hipertensivos durante el embarazo<sup>3,6,8,13-17</sup>. En total, estos RS/MA se basaron en 11 estudios, con un total de 2415 participantes, 1204 tratados

inicialmente con metformina y 1211 tratados con insulina. Dentro de cada estudio, hubo cierta variabilidad con respecto a las definiciones, los criterios de diagnóstico, la dosis del fármaco y los puntos de corte del tratamiento utilizados.

Los autores procedieron manualmente a la revisión de cada una de las referencias utilizadas en los artículos de revisión incluidos, teniendo en cuenta que solo una minoría de estos últimos explicaba estos parámetros (Tablas III y IV). La frecuencia de estos trastornos correspondió al desenlace primario en nueve artículos<sup>3,5,6,13,15-19</sup> y al desenlace secundario en dos artículos<sup>5,14</sup>.

**Tabla II.** Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis incluidas y sus principales características.

Referencia (año)	Estudio incluido y muestra	Resultados	NE
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup>	6 estudios con resultados de interés relacionado con el riesgo de HG y 4 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1410).	La metformina redujo el riesgo de HG (RR=0,56; IC 95%, 0,37-0,85; I2=0%). La metformina no tuvo efecto sobre la tasa de PE (RR=0,77; IC 95%, 0,51-1,15; I2=6%).	1
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup>	4 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de HG (n=1260), 8 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1724).	La metformina se asoció con un riesgo reducido de HG en comparación con la insulina (RR=0,56; IC 95%, 0,37-0,85; I2=0%). Aunque el riesgo estimado de PE fue menor en el grupo de gestantes que tomaban metformina, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR=0,83; IC 95%, 0,60-1,14; I2=0%).	2
Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup>	3 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de HG (n=1110) y 6 estudios con desenlace de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1329).	Hubo una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de HG en mujeres con DG asociada con el uso de metformina en comparación con insulina (RR=0,54; IC 95 %, 0,31-0,91; I2=0 %). Aunque el riesgo estimado de PE fue menor en el grupo de embarazadas que tomaban metformina, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR=0,86; IC 95%, 0,59-1,25; I2=0%).	1
Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup>	5 estudios para el resultado de interés: trastornos hipertensivos del embarazo (HG y/o PE) (n=1660).	Hubo una reducción estadísticamente significativa de los trastornos hipertensivos del embarazo en el grupo de metformina en comparación con el grupo de insulina (RR=0,7; IC 95 %, 0,49-0,99; p=0,04; I2=0%).	1
Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup>	3 estudios para el resultado de interés: HG y PE en mujeres embarazadas con DG en tratamiento con metformina versus insulina (n=1110).	La tasa de incidencia de HG fue menor en el subgrupo metformina, con resultados estadísticamente significativos (RR=0,69; IC 95%, 0,30-0,90; I2=0%, p=0,02; I2=0%). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con respecto a la incidencia de PE (RR=0,69; IC 95%, 0,42-1,12, p=0,13; I2=0%).	1
Li G, y col. (2015) <sup>19</sup>	3 estudios para el resultado de interés relacionado con HG (n=1110) y 5 estudios para el desenlace de interés relacionado con PE (n=1634).	La diferencia encontrada entre los dos subgrupos en cuanto al desarrollo de PE no fue estadísticamente significativa (RR=0,81, IC 95%, 0,55-1,17, p=0,26, I2=0%). Por otro lado, hubo una reducción estadísticamente significativa de la HG en el grupo de metformina en comparación con el grupo de insulina (RR=0,53; IC 95 %, 0,31-0,90; p=0,02, I2=0%)	1
Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup>	5 estudios para el resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1299).	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las dos terapias en la frecuencia de PE (RR=0,82; IC 95%, 0,56- 1,20; p=0,32; I2=0%).	2
Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup>	5 estudios con resultado de interés: riesgo de HG y PE (n= 1299).	Hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de aparición de HG en pacientes tratados con metformina en comparación con pacientes tratados con insulina (RR=0,54; IC del 95 %, 0,31-0,91, p=0,02, I2=0%). En cuanto a la PE, esta reducción no fue estadísticamente significativa (RR 0,84; IC 95 %, 0,57-1,23; I2=0%).	1
Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	14 estudios con resultados de interés: 5 estudios con desenlace relacionado con el riesgo de HG (n=1457); 9 estudios con resultados relacionados con el riesgo de PE (n=1457).	Se evidenció una ligera reducción en el riesgo de desarrollar HG en el subgrupo de metformina en comparación con el subgrupo de insulina (RR=0,64; IC 95%, 0,44-0,95; p=0,03; I2=0%). No hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de PE en el subgrupo de metformina (RR=0,89; IC 95%, 0,65- 1,21; p = 0,45; I2=0%).	2
Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	7 estudios con un resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1470), de los cuales 3 estudios también estaban relacionados con el riesgo de otros trastornos hipertensivos del embarazo no definidos (n=1114).	Hubo una reducción de PE en el subgrupo de metformina, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1,15, IC 95%, 0,83-1,60; I2=0%). En cuanto al desarrollo de otros trastornos hipertensivos no especificados, hubo una reducción estadísticamente significativa en el grupo tratado con metformina (RR 1,88; IC 95%, 1,11-3,18; I2=0%).	1

HG = hipertensión gestacional; I2 = índice de inconsistencia; IC = intervalo de confianza; NE = nivel de evidencia; p = valor de p; PE = preeclampsia; RR = riesgo relativo.

**Tabla III.** Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional utilizados en los artículos incluidos.

Referencia (año)	Artículos incluidos (año)	Carga de glucosa (g)	Criterios Diagnósticos Diabetes Gestacional			
			Ayuno (mg/dL)	1 h (mg/dL)	2 h (mg/dL)	3 h (mg/dL)
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Niromanesh S, y col. (2012) <sup>20</sup>	100	95	–	120	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup>	Rowan J, y col. (2008) <sup>21</sup>	75	99	–	126	–
Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, Shi W, Han Y. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Tertti K, y col. (2013) <sup>22</sup>	75	95,4	180	154,8	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Spaulonci C, y col. (2013) <sup>23</sup>	75 o 100	95	180	155	140
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Ijas H, y col. (2011) <sup>24</sup>	75	95,4	198	172,8	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Ainuddin J, y col. (2014) <sup>4</sup>	75	95,4	180	154,8	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Hague W, y col. (2003) <sup>25</sup>	75	99	–	126	–
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Saleh H, y col. (2016) <sup>26</sup>	75	95	180	155	–
Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup>	Barret H, y col. (2013) <sup>27</sup>	50	95	130	–	100
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup>	Najafian M, y col. (2017) <sup>28</sup>			ND		
Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Eid S, y col. (2018) <sup>29</sup>	75	95	180	155	140
Feig D, y col. (2018) <sup>30</sup>	–	50 o 75	100,8  91,8	185,4  180	162  153	–

ND = No definido

**Tabla IV.** Criterios diagnósticos de Hipertensión Gestacional y Preeclampsia utilizados en los artículos incluidos.

Referencia (año)	Artículos incluidos (año)	Criterios diagnósticos Hipertensión gestacional	Criterios diagnósticos Preeclampsia
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Niromanesh S, y col. (2012) <sup>20</sup>	ND	PA superior a 140/90 mmHg y proteinuria superior a 0,3 g por día.
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup>	Rowan J, y col. (2008) <sup>21</sup>	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones después de 20 semanas sin ninguna otra característica de preeclampsia y se resuelve dentro de los 3 meses posteriores al parto.	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones después de las 20 semanas de edad gestacional con uno o más de: proteinuria, insuficiencia renal, enfermedad hepática, problemas neurológicos, alteraciones hematológicas y/o restricción del crecimiento fetal.
Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, Shi W, Han Y. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Terti K, y col. (2013) <sup>22</sup>	ND	ND
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Spaulonci C, y col. (2013) <sup>23</sup>	ND	Hipertensión después de las 20 semanas de edad gestacional asociada con edema y proteinuria.
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Ijas H, y col. (2011) <sup>24</sup>	ND	PA > 140/90 mmHg y proteinuria superior a 0,3 g por día después de las 20 semanas de gestación.
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Ainuddin J, y col. (2014) <sup>4</sup>	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones.	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones con proteinuria importante.
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Hague W, y col. (2003) <sup>25</sup>	ND	ND
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Saleh H, y col. (2016) <sup>26</sup>	ND	ND
Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup>	Barret H, y col. (2013) <sup>27</sup>	ND	ND
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup>	Najafian M, y col. (2017) <sup>28</sup>	ND	ND
Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Eid S, y col. (2018) <sup>29</sup>	ND	ND
Feig D, y col. (2018) <sup>30</sup>	–	ND	ND

ND = No definido; PA = Presión arterial

En cuanto a los resultados analizados en cada RS/MA incluidos, siete evaluaron el riesgo de desarrollar HG y PE por separado<sup>3,5,6,13,15,18,19</sup>; uno solo evaluó el riesgo de desarrollar PE<sup>17</sup>; uno incluía artículos que evaluaban el riesgo de desarrollar PE y desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo no definidos en el texto del artículo<sup>16</sup>; el último no evaluó el riesgo de HG y PE por separado<sup>14</sup>.

El trabajo de Butalia S, y col.<sup>13</sup> evaluó el impacto materno y fetal a corto y largo plazo del uso de metformina en el embarazo, en comparación con el uso de insulina. Para los resultados de interés para este trabajo, se incluyeron seis estudios relacionados con el riesgo de HG y cuatro estudios relacionados con el riesgo de PE, en un total de 1410 participantes. Se ha demostrado que la metformina reduce el riesgo de HG, a pesar de no tener efecto sobre el riesgo de desarrollar PE<sup>13</sup>.

Kalafat E, y col.<sup>6</sup> evaluaron la asociación de metformina con la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo, utilizando cuatro estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de desarrollar HG y ocho estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de desarrollar PE, con un total de participantes de respectivamente 1260 y 1724 embarazadas con DG. La metformina se asoció con un riesgo reducido de HG en comparación con la insulina. Sin embargo, aunque el riesgo estimado de PE fue menor en el grupo de embarazadas que recibieron metformina, la diferencia no alcanzó significación estadística<sup>6</sup>.

Zhao L, y col.<sup>5</sup> buscó determinar la eficacia y seguridad de la metformina en mujeres con DG. Utilizaron el análisis de tres estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de HG (n=1110) y seis estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de PE (n=1329). Los autores concluyeron que no hubo una diferencia clínicamente relevante en la eficacia o seguridad de la metformina en comparación con la insulina; sin embargo, la metformina podría ser una buena opción en la DG debido a su menor riesgo de HG. Aunque el riesgo de PE también fue menor en este subgrupo, al igual que en el estudio de Kalafat

E, y col.<sup>6</sup>, la diferencia no alcanzó significación estadística<sup>5</sup>.

En el estudio de Feng Y y Yang H.<sup>14</sup> también se analizó la eficacia y seguridad de la metformina en la DG, concretamente analizando el riesgo de desarrollar HG y/o PE. En este estudio, no se realizó una evaluación de cada trastorno hipertensivo del embarazo por separado. Se incluyeron cinco estudios, con un número total de participantes de 1660. Los datos revelaron una disminución de la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo en el subgrupo tratado con metformina<sup>14</sup>.

Gui J, y col.<sup>18</sup> también evaluaron la eficacia y la seguridad de la metformina en la DG, concretamente mediante el análisis del control glucémico y los resultados maternos y fetales. Para los resultados de interés en el presente trabajo, solo se incluyeron tres estudios, con un número total de participantes de 1110. Los datos revelaron una disminución en la incidencia de GH en el subgrupo tratado con metformina, sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de PE<sup>18</sup>.

En el trabajo de Li G, y col.<sup>19</sup> compararon los efectos de la metformina versus la insulina en la DG, en relación con varios resultados maternos y fetales, como, el riesgo de desarrollar HG y PE. Para ello, se utilizaron tres estudios con resultado relacionado con el riesgo de GH (n=1110) y cinco estudios con resultado relacionado con el riesgo de PE (n=1634). Al igual que en estudios previos, la diferencia encontrada con relación al riesgo de PE no alcanzó significación estadística. Por otro lado, se evidenció una reducción estadísticamente significativa del riesgo de HG en el subgrupo de metformina<sup>19</sup>.

Zhu B, y col.<sup>17</sup> realizó un MA para evaluar el balance riesgo-beneficio de metformina *versus* insulina en DG, utilizando cinco estudios con un resultado relativo al riesgo de PE. En este MA, no se evaluó el riesgo de desarrollar HG. La muestra total incluyó 1299 mujeres embarazadas con DG, distribuidas en cinco estudios. No hubo

diferencia estadísticamente significativa entre las dos terapias en la frecuencia de PE<sup>17</sup>.

Poolsup N, y col.<sup>15</sup> intentaron evaluar la eficacia y la seguridad de varios fármacos antidiabéticos orales en la DG en comparación con la insulina. Cinco estudios permitieron evaluar el riesgo de HG y PE de metformina *versus* insulina, con una muestra total de 1299 participantes. Se evidenció una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de aparición de HG en pacientes tratados con metformina. En cuanto a la PE, esta reducción no fue estadísticamente significativa<sup>15</sup>.

Bao L, y col.<sup>3</sup> buscaron comparar la eficacia y la seguridad de la metformina y la insulina en el tratamiento de la DG, analizando varios resultados maternos y fetales. Con respecto a los resultados de interés para el presente estudio, se utilizaron cinco estudios con el resultado relacionado con el riesgo de HG (n=1457) y nueve estudios con el resultado relacionado con el riesgo de PE (n=1457). Se evidenció una ligera reducción en el riesgo de HG en el subgrupo con metformina, sin embargo, no se demostró que fuera una reducción

estadísticamente significativa en el riesgo de PE en el subgrupo con metformina<sup>3</sup>.

Una revisión Cochrane, desarrollada por Brown J, et al.<sup>16</sup> evaluó comparativamente el uso de insulina en la DG frente a otras opciones terapéuticas diferentes, a saber, intervenciones no farmacológicas, diferentes fármacos antidiabéticos orales y diferentes regímenes de terapia con insulina. En cuanto al comparador de metformina y los desenlaces de interés para el presente trabajo, se incluyeron siete estudios que hacían referencia al desarrollo de PE (n=1470) y tres estudios relacionados con el riesgo de otros trastornos hipertensivos en el embarazo no definidos en los artículos originales (n= 1114). Con respecto a este último resultado, hubo una reducción estadísticamente significativa en el subgrupo tratado con metformina. Como en algunos de los estudios previos, la reducción de PE en el subgrupo de metformina no alcanzó significación estadística<sup>16</sup>.

**Estándar de Orientación Clínica:** Solo un EOC cumplió con los criterios de inclusión y exclusión definidos (Tabla V).

**Tabla V.** Estándar de Orientación Clínica incluida y sus principales características.

Nombre del artículo	Autor, año y país	Recomendaciones
Clinical Practice Guidelines Diabetes and Pregnancy Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.	Feig,D, y col. (2018) <sup>30</sup> , Canadá	Tras 1-2 semanas de terapia nutricional y actividad física adecuada, sin alcanzar el objetivo terapéutico, se debe iniciar tratamiento farmacológico (grado de recomendación D): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª línea terapéutica: Insulina basal inyectable (grado de recomendación A, nivel de evidencia I);</li> <li>• La metformina se puede utilizar como alternativa a la insulina (grado de recomendación A, nivel de evidencia I), informando a las mujeres de la posibilidad de atravesar la barrera placentaria, aún no existen estudios a largo plazo sobre este fármaco y que puede ser necesario añadir insulina para conseguir el objetivo terapéutico (grado de recomendación D);</li> <li>• 3ª línea terapéutica: Glibenclamida (grado de recomendación B, nivel de evidencia II), cuando no se toleren los anteriores.</li> </ul>

Esta recomendación canadiense también reitera que el uso de metformina en mujeres embarazadas con DG, en comparación con la insulina, se asocia con un menor aumento de peso durante el embarazo y un menor riesgo de desarrollar HG. Como recomendación, los autores defienden que la insulina basal inyectable debe ser un tratamiento

de primera línea (FR A, NE I), sin embargo, se puede utilizar metformina como alternativa (FR A, NE I), con la salvedad de que las mujeres deben ser informados sobre su transmisión placentaria, la limitada evidencia disponible sobre sus efectos a largo plazo y la posible necesidad de una combinación de insulina para alcanzar los

objetivos terapéuticos. Estas recomendaciones refieren el uso de glibenclamida a tercera línea, solo cuando no se toleren las opciones anteriores<sup>30</sup>.

## DISCUSIÓN

A continuación, se realiza un análisis crítico de los resultados obtenidos, discutiendo por separado las principales conclusiones de esta revisión por tipo de trastorno hipertensivo en cuestión.

### Hipertensión gestacional.

La fisiopatología de la HG no se comprende por completo, sin embargo, se sabe que la obesidad preconcepcional, el aumento excesivo de peso durante el embarazo y la mayor edad gestacional al parto son factores que contribuyen a su aparición<sup>5,6,13</sup>.

En cuanto al riesgo de desarrollar HG, todos los artículos incluidos que evaluaron este desenlace mostraron que la metformina se asocia con una disminución estadísticamente significativa de este riesgo, en comparación con el uso de insulina<sup>3,5,6,13-16,18,19</sup>.

Se cree que la metformina tiene un efecto protector sobre el desarrollo de HG debido a su efecto antiinflamatorio, actuando a nivel del endotelio al reducir las especies reactivas de oxígeno y los mediadores inflamatorios y, en consecuencia, disminuir la resistencia a la insulina materna<sup>5,6,13,15,18,19</sup>. Por otro lado, en los artículos utilizados, el subgrupo de gestantes con metformina se asoció con menor aumento de peso durante el embarazo, así como partos con menor edad gestacional<sup>5,6</sup>.

A continuación, se realiza un análisis crítico de los artículos incluidos.

La mayoría de los estudios incluidos en el RS/MA de Butalia S, y col.<sup>13</sup> presentan comparabilidad grupal para las características basales, a excepción de dos de los estudios, que presentan pequeñas diferencias en cuanto al peso de la gestante y la existencia de un embarazo anterior. En cuatro de los siete estudios, el ocultamiento de la asignación

no fue claro, aspecto que se superpone con lo que ocurre con otros RS/MA utilizados en este trabajo. Un aspecto relevante es el pequeño tamaño muestral de algunos de los estudios, además de que los criterios diagnósticos de algunos de los resultados utilizados difieren entre los estudios incluidos. Sin embargo, los criterios diagnósticos para HG y PE fueron francamente similares. Todos los artículos en este RS/MA tienen criterios de inclusión y exclusión especificados, y cinco de ellos tienen un análisis por intención de tratamiento. Los resultados de los estudios utilizados fueron consistentes y mostraron baja heterogeneidad, y todos lograron mantener un adecuado seguimiento de la muestra, superior al 80%. Teniendo en cuenta estos aspectos, se asignó un NE de 1. Este estudio llevó a la conclusión de que la metformina no tiene efectos adversos a corto plazo en el embarazo, mostrando beneficios potenciales en el período neonatal, a pesar de la información limitada sobre los efectos a largo plazo<sup>13</sup>.

La RS/MA realizada por Kalafat E, y col.<sup>6</sup> se basó en algunos estudios con muestras pequeñas, y los trastornos hipertensivos del embarazo no fueron el resultado primario en ninguno de ellos. Todos ellos tienen criterios de inclusión y exclusión especificados; sin embargo, en cinco de los ocho estudios, la ocultación de la asignación no estuvo clara. Debido a los factores descritos, se asignó un NE de 2. Aunque la metformina no se ha probado específicamente para su prevención de GHD, los autores argumentan que existe una alta probabilidad de que el uso de metformina se asocie con una reducción en la incidencia de HG en comparación con otros tratamientos o placebo, sin embargo, señalan que el pequeño número de estudios incluidos y la heterogeneidad clínica dificultan la generalización de estos resultados<sup>6</sup>.

Zhao L, y col.<sup>5</sup> realizó un RS/MA basado en solo tres estudios para el desenlace relacionado con el riesgo de GH, con un tamaño de muestra pequeño. Sin embargo, todos tenían un bajo riesgo de sesgo en la ocultación de la asignación, a pesar de que los tres eran simple ciego. También tenían criterios de inclusión y exclusión específicos, y los resultados

mostraron una heterogeneidad baja. Como punto desfavorable no se precisó la adecuación del seguimiento. Al aplicar la escala SORT se obtuvo un NE 1. A través del análisis realizado por estos autores, se sugiere que no existe una diferencia clínicamente significativa en cuanto a la eficacia y seguridad de metformina e insulina, sin embargo, la metformina puede ser una buena opción en la DG dado su bajo riesgo de HG<sup>5</sup>.

En el estudio Feng Y y Yang H.<sup>14</sup> solo se incluyeron cinco estudios para el resultado de interés, la mayoría de los cuales no se diseñaron con un método de cegamiento, lo que puede causar un riesgo relativamente alto de sesgo de realización y detección. No se especificó un análisis por intención de tratamiento. Un aspecto limitante en el análisis realizado en el presente trabajo se refiere al hecho de que una evaluación del resultado relacionado con el riesgo de HG y PE no se informa por separado. Sin embargo, al aplicar la escala utilizada, se asignó un NE de 1. Estos autores también argumentan que, a pesar de la transferencia placentaria de metformina, es menos probable que cause hipoglucemia neonatal en comparación con la insulina, dado que no estimula la liberación de insulina pancreática ni aumenta niveles de insulina circulante. Según la mayoría de los resultados maternos evaluados en este estudio, la metformina es una alternativa eficaz y segura a la insulina en pacientes con DG<sup>14</sup>.

Gui J, y col.<sup>18</sup> realizaron una RS/MA que, para el resultado de interés del presente trabajo, se basó en solo tres estudios. En cuanto a sus características, los estudios utilizados mostraron comparabilidad de grupos en relación con las características basales. También tenían criterios de inclusión y exclusión especificados, análisis por intención de tratamiento y seguimiento adecuado. Los autores también pusieron a disposición la lista de verificación PRISMA. Como se ha descrito anteriormente para otras RS/MA, la principal limitación de este trabajo se refiere al ocultamiento de los artículos utilizados, dos de ellos no se ocultaron y uno simplemente se ocultó, con el posible sesgo de realización y detección resultante de este aspecto. Se asignó un NE de

1. Estos autores defienden que la metformina es comparable a la insulina en el control glucémico y los resultados neonatales en la DG, presentando un riesgo reducido de desarrollar HG<sup>18</sup>.

En la RS/MA de Li G, y col.<sup>19</sup> uno de los estudios tenía un riesgo indeterminado de sesgo de detección y dos de los estudios tenían un sesgo de realización. También se realizó un análisis del sesgo de publicación mediante gráficos en embudo (*funnel plots*), y no se encontró este sesgo, y el riesgo de otros sesgos fue bajo. No se realizó una evaluación de la adecuación del seguimiento. Al aplicar la escala SORT, se asignó un NE de 1. Estos autores concluyeron que la metformina puede reducir significativamente varios resultados maternos y fetales adversos, a saber, la incidencia de hipoglucemia neonatal, ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales y HG, y puede representar una alternativa o adjunto al tratamiento con insulina en DG<sup>19</sup>.

En la RS/MA de Poolsup N, y col.<sup>15</sup> tres estudios no fueron evidentes por la presencia de sesgo de ocultación de la asignación y dos tienen un riesgo bajo. Todos los artículos presentan un riesgo alto o poco claro en cuanto a la ocultación de los participantes y profesionales; en cuanto a la ocultación de resultados, todos ellos tenían un riesgo bajo. Lo mismo ocurre con el riesgo de selección de resultados para ser publicados. Los artículos seleccionados mostraron consistencia con relación a los resultados evaluados, así como baja heterogeneidad, sin embargo, algunos utilizaron una muestra pequeña y la mayoría no ocultó a los participantes ni a los profesionales. Este trabajo también proporciona información sobre la lista de verificación PRISMA. No se evaluó la comparabilidad de los grupos para las características iniciales y la adecuación del seguimiento. Al aplicar la escala SORT se obtuvo un NE de 1. Las evidencias recogidas en este RS/MA permitieron concluir que existen efectos favorables en el uso de metformina en pacientes con DG, apareciendo como una alternativa eficaz a la insulina y una mejor opción en comparación con la glibenclamida, especialmente en pacientes con formas moderadas de la enfermedad<sup>15</sup>.

La muestra de estudios incluida en la RS de Bao L, y col.<sup>3</sup> demostró ser homogénea en cuanto a las características basales, y todos los estudios tenían bajo riesgo de sesgo, es decir, asignación, resultados incompletos en relación con los desenlaces estudiados y riesgo de selección de resultados a publicar. Todos los artículos carecían de riesgo evidente en relación con el ocultamiento. Sin embargo, no se evaluó la adecuación del seguimiento. Al igual que en trabajos anteriores, no existe una uniformidad total en cuanto a las definiciones utilizadas, a saber, DG. A pesar de la consistencia de los resultados, debido a las lagunas en el diseño de los estudios incluidos, se asignó un NE de 2. En este trabajo se evaluaron resultados a largo plazo y no se verificaron efectos adversos, sin embargo, la información sobre este tema todavía era limitada. Según esta revisión, la metformina puede tener beneficios potenciales en mujeres embarazadas con DG y sus recién nacidos, sin efectos adversos evidentes<sup>3</sup>.

Finalmente, en la revisión Cochrane<sup>16</sup>, se hizo un análisis del riesgo de PE y el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo que no estaban definidos en el texto del artículo original. Este trabajo describe un análisis exhaustivo de los sesgos de todos los artículos utilizados. Cuatro de los siete estudios fueron aleatorios y los tres restantes no se especificaron. Tres estudios tienen un sesgo de ocultación de la asignación bajo y en cuatro de los estudios este riesgo no está claro. En seis de los siete estudios no se produjo el cegamiento de los participantes y las partes interesadas, y en el resto no estuvo claro. El riesgo de sesgo de detección no fue evidente en ninguno de los estudios. La mayoría de los estudios tuvieron bajo riesgo de presentar resultados incompletos con relación a los desenlaces estudiados (seis de siete). Tres de los siete estudios tenían un alto riesgo de selección de resultados a presentar, dos un riesgo no detectado claramente y otros dos bajo riesgo. Cinco de los siete estudios tienen un bajo riesgo de otros sesgos. El seguimiento de la mayoría de los estudios demostró ser adecuado. En este trabajo, al igual que sucede en trabajos anteriores, la falta de ocultamiento de los estudios se presenta como el factor de mayor impacto negativo. Al aplicar la escala SORT, se obtuvo

un NE 1. Del análisis realizado, los autores concluyen que la elección del tratamiento en la EG puede tener en cuenta diferentes variables, como, la preferencia del médico o de la mujer embarazada, la disponibilidad y la gravedad de la DG<sup>16</sup>.

### **Preeclampsia.**

En cuanto a la ocurrencia de PE, algunos estudios mostraron una reducción en el subgrupo bajo metformina<sup>5,6,15,16,19</sup>, sin embargo, esta reducción no alcanzó significación estadística en ninguno de los artículos utilizados<sup>3,5,6,13,15-19</sup>. Feng y sus colegas demuestran una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, pero no existe una distinción clara entre el desarrollo de HG y PE<sup>14</sup>. El papel antiinflamatorio de la metformina, ya discutido en relación con la HG, también parece ser la razón que permite proteger de la aparición de PE<sup>14</sup>.

Todos los artículos han sido comentados previamente, a excepción de la RS de Zhu y col.<sup>17</sup>, que solo valoraba el riesgo de desarrollar PE. Para ello utilizaron cinco estudios que presentaban comparabilidad en cuanto a las características basales, con excepción del Índice de Masa Corporal. Cabe señalar que este trabajo, a pesar de presentar los resultados descritos en la Tabla II, no los explora críticamente en su discusión. Así, a pesar de la consistencia de sus resultados, existen algunas lagunas en el diseño de los estudios incluidos, a los que se les asignó un NE de 2. Estos autores consideraron que la metformina es un fármaco de uso conveniente, que no requiere instrucciones educativas intensivas y que es capaz de reducir la hipoglucemia neonatal, el ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales y el aumento de peso en el embarazo. Señalaron, sin embargo, que parece haber un mayor riesgo de prematuridad y una edad gestacional más baja que la fecha del parto, y aún se necesita más evidencia con respecto a los efectos a largo plazo en la descendencia<sup>17</sup>.

Cabe señalar que ningún estudio informó el desarrollo de eclampsia exclusivamente como resultado.

### Seguridad de metformina.

No hay pruebas suficientes sobre los efectos a largo plazo de la metformina en niños nacidos de madres con DG. Sin embargo, en un estudio que evaluó a 126 niños nacidos de madres con Síndrome de Ovario Poliquístico, la metformina administrada durante el embarazo no demostró tener efectos adversos en su desarrollo motor o social durante los 18 meses de evaluación<sup>31</sup>. También un estudio de casos y controles que incluyó datos de once bases de datos europeas sobre anomalías congénitas informó que no hubo un mayor riesgo de malformaciones congénitas no genéticas en niños expuestos a metformina en el primer trimestre del embarazo<sup>32</sup>.

### Limitaciones.

En cuanto a las debilidades de los artículos analizados, cabe señalar que los criterios para el diagnóstico de DG, así como las definiciones de los trastornos hipertensivos, no son uniformes en los diferentes estudios (Tablas III e IV)<sup>3,13,15,17,19</sup>, lo que tiene en cuenta las discrepancias existentes en las recomendaciones de diferentes sociedades nacionales e internacionales (Organización Mundial de la Salud, Asociación Americana de Diabetes, Consensos de diferentes sociedades, *Australian-Asian Society of Diabetes in Pregnancy*, etc.)<sup>1,2,33,34</sup>.

Al mismo tiempo, el reducido número de estudios incluidos en el análisis, muchas veces replicados en las diferentes RS utilizadas, junto con el bajo tamaño muestral de algunos de ellos<sup>3,5,6,13,15,17</sup>, reduce la confianza en las conclusiones obtenidas y en su generalización.

Además, se sabe que una proporción significativa de pacientes del subgrupo de mujeres embarazadas con metformina tuvo que ser transferido al subgrupo de mujeres embarazadas con insulina durante el período de estudio, por lo que es difícil determinar si la respuesta es atribuible únicamente a la metformina o si la insulina también desempeñó un papel en estos resultados. Sería relevante una estandarización de los estudios en cuanto a la posología y tiempo de aplicación de los fármacos utilizados, a fin de reducir sesgos y permitir

una recomendación consensuada de posologías adecuadas.

Teniendo en cuenta el tipo de comparadores involucrados (metformina administrada por vía oral e insulina administrada por inyección), la ocultación no fue práctica ni ética, por lo que constituye una limitación inherente a la evaluación realizada<sup>6,13-16,18,19</sup>.

### CONCLUSIÓN

La mayoría de las mujeres embarazadas con DG pueden alcanzar los objetivos glucémicos deseados mediante el control de la dieta y el ejercicio. Sin embargo, una parte importante de estas mujeres necesitan asociar el inicio de una terapia farmacológica. Existe consenso en cuanto al uso de insulina en estas situaciones, sin embargo, la eficacia y seguridad de los antidiabéticos orales también es cada vez más evidente<sup>3,15</sup>. Además, las mujeres embarazadas con DG tienen un mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, que a su vez se asocian con hemorragia intracerebral, desprendimiento de placenta, crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal. En este sentido, el control de la presión arterial es un aspecto tan relevante como el control de la glucemia<sup>3</sup>.

De acuerdo con la literatura actualmente disponible, la presente revisión permite concluir que el uso de metformina en el tratamiento de mujeres embarazadas con DG parece tener algunos beneficios en comparación con el uso de insulina, en particular, con respecto al riesgo de desarrollar HG (FR A).

De esta manera, la elección del antidiabético a utilizar debe tener en cuenta no sólo el control de la glucemia durante el embarazo, sino también las ganancias indirectas, como, la reducción del riesgo de complicaciones hipertensivas del embarazo. La preferencia de los pacientes, la facilidad de administración y los posibles beneficios en los resultados maternos y neonatales de la metformina sobre la insulina la convierten en una opción cada vez más atractiva en el embarazo<sup>21</sup>.

A pesar del importante impacto de disminuir el riesgo de HG y PE en la gestante y en el feto, se debe sopesar y esclarecer el riesgo-beneficio del uso de metformina para el tratamiento de la DG. Se reconocen las dificultades para realizar ensayos clínicos bien estructurados sobre este tema, tanto inherentes a la discrepancia de definiciones y criterios de diagnóstico/tratamiento recomendados por diferentes asociaciones y sociedades, como inherentes a la dificultad de ocultamiento. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con tamaños de muestra apropiados para determinar el impacto de la metformina en varios resultados de menor incidencia, así como para evaluar su efecto sobre la morbilidad asociada con la HG. Todavía se necesita investigación adicional para explorar los efectos a largo plazo de la metformina en la DG.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sociedad Portuguesa de Diabetología. Consenso "Diabetes gestacional": Actualización 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2017;12:24-38.
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42:S165-S172.
- Bao L, Shi W, Han Y. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:2741-2753.
- Ainuddin J, Karim N, Hasan A, Naqvi S. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:290-299.
- Zhao L, Sheng X, Zhou S, Yang T, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1224-1234.
- Kalafat E, Sukur Y, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:706-714.
- Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, Irwin D, Feng W. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2017 [accesado 28 Nov 2021];12: 1-18. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0182488&type=printable>.
- Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and safety of metformin, glyburide, and insulin in treating gestational diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019;2019:1-29.
- Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2015;35:343-351.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet] 2009 [accesado 02 Dic 2021];6:1-6. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable>
- Higgins J, Altman D, Gotzsche P, Juni P, Moher D, Oxman A, Savovic J, Schulz K, Weeks L, Sterne, J. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928-d5928.
- Ebell M, Siwek J, Weiss B, Woolf S, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004;69:548-556.
- Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariassen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;34:27-36.
- Feng Y, Yang H. Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1874-1881.
- Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2014; [accesado 5 Dic 2021] 9:1-13. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0109985&type=printable>
- Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie M, Crowther C. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11. Art. No.: CD012037.
- Zhu B, Zhang L, Fan Y, Wang L, Li X, Liu T, Cao Y, Zhao Z. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci* 2016;185:371-381.
- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2013;8:1-8. [accesado 06 Dic 2021] Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0064585&type=printable>
- Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:111-120.
- Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:422-429.
- Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
- Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized

- study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:246-251.
23. Spaulonci C, Bernardes L, Trindade T, Zugaib M, Francisco R. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34-e1.
  24. Ijäs H, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011;118:880-885.
  25. Hague W, Davoren P, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ* 2003;326:762-763.
  26. Saleh H Abdelsalam W, Mowafy H, Abd ElHameid A. Could metformin manage gestational diabetes mellitus instead of insulin? *Int J Reprod Med* 2016;2016:1-8.
  27. Barrett H, Gatford K, Houda C, De Blasio M, McIntyre H, Callaway L, Dekker Nitert M, Coat S, Owens J, Hague W. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial. *Diabetes Care* 2013;36:529-536.
  28. Najafian M, Barati M, Masihi S, Fardipor A. Investigation the effects of metformin versus insulin on neonatal and maternal outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trail. *Glob J Health Sci* 2016;9:272-278.
  29. Eid S, Moustafa R, Salah M, Hanafy S, Aly R, Mostafa W, Ghanem A. Is metformin a viable alternative to insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM)? Comparison of maternal and neonatal outcomes. *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2018;66:15-21.
  30. Feig D, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in canada: diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2018;42:S255-S282.
  31. Glueck C, Bornovoli S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21:829-836.
  32. Given J, Loane M, Garne E, Addor M, Bakker M, Bertaut-Nativel B, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Morgan M. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* 2018;361:k2477.
  33. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization. 2013;1-63.
  34. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, Ross G, Callaway L, Porter C, Jeffries W, Booman C, De Vries D, McElduff A. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia. *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* 2013; 2:1-8.

## TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY DEBIDO A DEFICIENCIA DE LA 5 $\alpha$ -REDUCTASA.

*Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 173-177

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 20 años de edad quien consultó por presentar amenorrea primaria, cambios en el tono de voz, alopecia androgénica con vello facial escaso, vello corporal moderado y tono de voz grave. El abdomen presentaba dos tumoraciones firmes en ambas regiones inguinales. La evaluación ginecológica mostró aumento de volumen del clítoris con labios mayores y menores no fusionados, con vagina corta y ausencia de cuello uterino. Los resultados de las pruebas hormonales mostraron valores elevados de testosterona total y muy bajos de dihidrotestosterona con un cociente alto (39,68). Luego de la prueba de estímulo con gonadotropina coriónica humana aumentó aún más el cociente testosterona / dihidrotestosterona. La ecografía abdominal confirmó ausencia de útero y anexos. La biopsia de las tumoraciones demostró hallazgos compatibles con tejido testicular. Se confirmó la mutación homocigota Q126R en el exón 2, llevando al diagnóstico de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa.

**Conclusión:** El trastorno de diferenciación sexual 46,XY es una condición heterogénea en la cual un individuo genéticamente masculino, con tejido testicular como gónadas, presenta virilización incompleta de genitales internos y/o externos. Una de las causas es la deficiencia de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, responsable de la conversión intracelular de testosterona en dihidrotestosterona, de origen autosómico recesivo. El diagnóstico precoz es importante para la asignación del género a los sujetos afectados. El tratamiento va desde hormonoterapia hasta cirugía correctiva.

**Palabras clave:** Trastorno de diferenciación sexual 46,XY; deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa; testosterona; dihidrotestosterona.

## 46,XY SEXUAL DIFFERENTIATION DISORDER DUE TO 5-ALPHA-REDUCTASE DEFICIENCY.

### ABSTRACT

**Objective:** To present a case of 46,XY sexual differentiation disorder due to 5-alpha-reductase deficiency.

**Case Report:** This is a 20-year-old female patient who consulted for presenting primary amenorrhea, changes in voice tone, androgenic alopecia with sparse facial hair, moderate body hair, and a deep voice. Her abdomen had two firm masses in both inguinal regions. Gynecological evaluation showed an enlarged clitoris with unfused labia majora and minora, short vagina and absence of cervix. Hormonal test results showed elevated total testosterone and very low dihydrotestosterone values with a high ratio (39.68). After stimulation testing with human chorionic

---

Artículo recibido en: septiembre 2021. Aceptado para publicación en: junio 2022.

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

gonadotropin, the testosterone/dihydrotestosterone ratio increased further. Abdominal ultrasonography confirmed absence of uterus and adnexa. Biopsy of the tumors demonstrated findings compatible with testicular tissue. A homozygous Q126R mutation in exon 2 was confirmed, leading to the diagnosis of 46,XY sexual differentiation disorder due to 5-alpha-reductase deficiency.

**Conclusions:** 46,XY sexual differentiation disorder is a heterogeneous condition in which a genetically male individual, with testicular tissue such as gonads, presents incomplete virilization of internal and/or external genitalia. One of the causes is a deficiency of the enzyme 5 $\alpha$ -reductase, responsible for the intracellular conversion of testosterone into dihydrotestosterone, of autosomal recessive origin. Early diagnosis is important for gender assignment of affected subjects. Treatment ranges from hormone therapy to corrective surgery.

**Key words:** 46,XY disorder of sex development; 5 $\alpha$ -reductase deficiency; testosterone; dihydrotestosterone.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno de diferenciación sexual 46,XY es una condición heterogénea en la cual un individuo genéticamente masculino, con tejido testicular como gónadas, presenta virilización incompleta de genitales internos y/o externos. El espectro de los genitales ambiguos varía desde varones genéticos con fenotipo femenino al nacer, hasta varones con uretra peneana normal<sup>1,2</sup>. Una de las causas de este trastorno es la deficiencia de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, responsable de la conversión intracelular de testosterona (TST) en dihidrotestosterona (DHT), de origen autosómico recesivo<sup>3,4</sup>. Se presenta un caso de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 20 años de edad quien consultó por presentar amenorrea primaria acompañada de cambios en el tono de voz y alopecia desde hace aproximadamente 3 años. Los padres referían que fue producto de embarazo simple a término con peso al nacer de 3100 gramos, sin alteraciones en el periodo postnatal. Negaba antecedentes personales de enfermedades endocrinas o neoplásicas, consumo de medicamentos, alcohol o drogas ilícitas y hábito tabáquico.

La paciente estaba en buenas condiciones generales, afebril, con frecuencia cardiaca de 95 latidos por minuto y presión arterial de 120/70 mm de Hg. El peso era de 75 Kilogramos, talla de 1,64 metros

e índice de masa corporal 27,9 Kg/m<sup>2</sup>. Al examen físico, la alopecia androgénica era marcada junto con vello facial escaso, vello corporal moderado y algunas zonas de acné facial. El tono de voz era grave. Las mamas mostraban escaso desarrollo (Escala de Tanner II). El abdomen estaba blando, depresible, no doloroso, pero con dos tumoraciones firmes, móviles, no dolorosas en ambas regiones inguinales que median aproximadamente 4 centímetros de diámetro. La evaluación ginecológica mostró aumento de volumen del clítoris con labios mayores y menores de configuración normal no fusionados (estadio de Prader 1) con vagina corta y fondo de saco a 3 centímetros del introito. A la visualización fue imposible identificar el cuello uterino.

Las pruebas de hematología completa, funcionalismo hepático y renal, electrolitos, examen de orina y perfil de coagulación estaban dentro de límites normales. Los resultados de las pruebas hormonales fueron: TST total 49,6 ng/dL (valor normal [VN]: 10-70 ng/dL), DHT 1,25 ng/dL (VN: 30-110 ng/dL), cociente TST/DHT 39,68 (VN: hasta 35), Delta-4-androstenediona 160 ng/mL (VN: 50-200 ng/mL), sulfato de dehidroepiandrosterona 31,4  $\mu$ g/mL (VN: 25-250  $\mu$ g/mL), 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona 34,3 ng/dL (VN: 31-217 ng/dL), hormona luteinizante (LH) 8 mUI/mL (VN: fase folicular 2-11 mUI/mL), hormona foliculoestimulante (FSH) 5 mUI/mL (VN: fase folicular 4-9 mUI/mL) y cortisol a las 8 a.m. 9,81  $\mu$ g/mL (VN: 6,2-19,4  $\mu$ g/mL). Se decidió realizar la prueba de estímulo con gonadotropina coriónica humana (750 UI/48 horas) cuyos resultados fueron: TST 55,1 ng/mL, DHT 1,45 ng/mL, cociente TST/

DHT 38,0, delta-4 androstenediona 135 ng/mL y 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona 29,7 ng/dL.

La ecografía abdominal confirmó la ausencia del útero, cuello uterino y anexos. Los riñones, uréteres y vejiga eran aparentemente normales con evidencia de estructura similar a próstata hipoplásica. El resto de los órganos abdominales estaban normales. La cistografía mostró vejiga normal sin reflujo vesicoureteral. Se decidió realizar la biopsia de las tumoraciones inguinales y la evaluación anatomopatológica confirmó la presencia de túbulos seminíferos con células de Sertoli, células de Leydig y espermatogonias compatibles con tejido testicular. El resultado del cariotipo fue 46,XY con mutación homocigota Q126R en el exón 2 y el estudio molecular para el gen del receptor de andrógenos fue normal. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa.

La paciente fue sometida a orquidectomía bilateral. El postoperatorio fue normal sin complicaciones y fue dada de alta al tercer día. Se inició tratamiento con estrógenos orales, debido a la identificación de género femenino, para inducir la aparición de características sexuales secundarias.

## DISCUSIÓN

La virilización defectuosa de un feto masculino puede ser secundaria a fallos de la organogénesis testicular, alteraciones de la síntesis de andrógenos, respuesta androgénica defectuosa de los tejidos diana, defectos en la regresión de los conductos de Müller, uso de progestágenos durante el embarazo y exposición a agentes ambientales<sup>1-3</sup>. El conjunto de trastornos congénitos que dan lugar a discrepancia entre genitales externos, gónadas y sexo cromosómico son denominados trastornos de la diferenciación sexual<sup>1</sup>. El trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa es un trastorno familiar con patrón de herencia autosómico recesivo, ya que la consanguinidad ha sido descrita en 40% de los casos y puede ayudar al diagnóstico<sup>4-6</sup>.

Los testículos fetales comienzan a producir andrógenos a las 8-9 semanas de gestación. La virilización de los genitales externos comienza una semana después y se completa a las 14 semanas. Para lograr los cambios, las células diana en los genitales externos deben convertir TST en DHT por la acción clave de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa intracelular. En el varón, esta hormona produce crecimiento del vello facial - corporal, aparición de acné y desarrollo tanto de la próstata como de los genitales externos. Las estructuras del conducto de Wolff (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales) responden directamente a los efectos de la TST<sup>2</sup>.

Existen dos genes que codifican la 5 $\alpha$ -reductasa: tipo 1 (codificada por un gen en el cromosoma 5 y que se expresa en el hígado y folículo pilosebáceo) y tipo 2 (codificada por el gen SRD5A2 en el cromosoma 2p23). La mayor parte de los efectos fetales son producidos por el tipo 2<sup>7</sup>. La enzima aparece en los primordios de próstata y genitales externos antes de la diferenciación, pero está ausente en el conducto de Wolff hasta que inicia la diferenciación del epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales, que son inducidos por la TST<sup>8</sup>. La mutación de la enzima tipo 2 es la principal responsable del trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa<sup>6</sup>.

Las manifestaciones de la virilización durante la adolescencia son similares a las fetales. Cuan mayor es el desarrollo del pene, mayor es la probabilidad de que los caracteres sexuales secundarios masculinos previstos aparezcan. En los casos de trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa durante la pubertad, las concentraciones plasmáticas de TST aumentan hasta alcanzar valores similares a varones adultos y las concentraciones de DHT permanecen muy por debajo de valores normales, pero aún son medibles. Presentan grados variables de virilización: voz más grave, aumento de masa muscular, el pene aumenta de tamaño, el escroto se vuelve rugoso y pigmentado, los testículos aumentan de tamaño, aparece la libido y las erecciones<sup>5,9</sup>. Sin embargo, no existe evidencia

de acné o aumento del tamaño de las mamas y el vello facial y/o corporal es escaso. En la mayoría de los casos, la espermatogénesis está ausente o alterada debido a la criptorquidia<sup>10,11</sup>.

Para el diagnóstico de los casos de ambigüedad sexual es importante conocer la fisiopatología de la diferenciación gonadal y genital. Las características clásicas del trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa son pene, similar al clítoris, con hipospadia, escroto bífido o variable y bolsa vaginal ciega que se abre al seno urogenital o al perineo por detrás del orificio uretral. Los testículos están diferenciados y ubicados en la región inguinal o pliegues labio-escrotales. Este hallazgo casi siempre sugiere la existencia de testículos, o más raramente una mezcla de tejido ovárico y testicular, lo que contribuye al diagnóstico<sup>9</sup>. En este caso, la biopsia de las tumoraciones mostró que tenían tejido testicular. Los pacientes carecen de estructuras Müllerianas ya que la producción de la hormona antimülleriana es normal. Las estructuras del conducto de Wolff están bien diferenciadas y los conductos eyaculatorios pueden terminar en el fondo vaginal. Si ésta está ausente, pueden terminar en el periné junto a la uretra. Las concentraciones de esteroides son normales, lo que descarta trastornos suprarrenales<sup>3,6</sup>. La síntesis de estrógenos y andrógenos demuestran un patrón similar a los varones, lo que explica la ausencia de ginecomastia<sup>5</sup>.

El cociente TST/DHT post-puberal superior a 35 es útil para el diagnóstico de laboratorio, especialmente luego de la prueba de estimulación con gonadotropina coriónica. En esta paciente el cociente estuvo elevado tanto antes como después de la prueba de estimulación. El déficit de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 produce concentraciones basales de TST normales o altas, mientras que las de DHT son muy bajas<sup>4,12</sup>. Las concentraciones de LH pueden ser normales o ligeramente elevadas y las de FSH están elevadas en aproximadamente 50% de los casos. También existen evidencias de cambios en la relación de metabolitos 5 $\alpha$  a 5 $\beta$  esteroides, concentraciones de androstenediol

y de la conversión de tetrahydrocortisol a alotetrahydrocortisol<sup>13,14</sup>. Algunos autores han reportado actividad deficiente o anormal de 5 $\alpha$ -reductasa en los fibroblastos cultivados de la piel de los genitales<sup>5</sup>. Los estudios moleculares del gen SRD5A2 han facilitado el diagnóstico definitivo, como en el presente caso. El patrón de herencia homocigoto recesivo aparece clínicamente solo en varones (46 XY)<sup>15</sup>.

Los diagnósticos diferenciales del trastorno de diferenciación sexual 46,XY debido a deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa incluyen deficiencia de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, hiperplasia suprarrenal congénita, disgenesia gonadal pura, hipopituitarismo y síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Este último es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, en la cual una mutación genética provoca una resistencia parcial o total a la testosterona. Los individuos afectados son genotípicamente varones con cariotipo 46,XY, pero con ausencia de masculinización de genitales externos o virilización<sup>16</sup>. En nuestro caso se descartó esta alteración ya que el estudio molecular para el gen del receptor de andrógenos fue normal.

El diagnóstico precoz de la deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa es importante. La asignación del sexo masculino de estos pacientes es importante, ya que se producirá virilización durante la pubertad. Si el diagnóstico se realiza en la infancia, es recomendable considerar al paciente con identidad de género masculino y utilizar tratamiento con andrógenos para facilitar el crecimiento del pene y la corrección quirúrgica de los genitales<sup>12,15</sup>. Los casos diagnosticados en edades más tardías, y que tienen una identidad de género femenina, deben someterse a orquiectomía, terapia estrogénica y genitoplastia feminizante. La resección de los testículos es fundamental para evitar virilización en la pubertad y riesgo de transformación maligna<sup>11</sup>. En este caso la paciente nunca fue estudiada y fue criada como mujer hasta la pubertad. La orquiectomía fue realizada para evitar complicaciones, la paciente declino someterse a cualquier otro procedimiento quirúrgico correctivo.

## CONCLUSIÓN

El trastorno de diferenciación sexual 46,XY es una condición con un patrón de herencia autosómico recesivo. Su espectro clínico varía desde varones genéticos con un fenotipo femenino al nacer hasta varones con genitales externos acordes al género. El diagnóstico precoz es importante para la asignación del género a los sujetos afectados. El tratamiento dependerá del tipo clínico y va desde tratamiento hormonal hasta cirugía correctiva.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:90-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
2. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clin Perinatol* 2015;42:395-412. doi: 10.1016/j.clp.2015.02.006.
3. Makiyan Z. Studies of gonadal sex differentiation. *Organogenesis* 2016;12:42-51. doi: 10.1080/15476278.2016.1145318.
4. Han B, Cheng T, Zhu H, Yu J, Zhu WJ, Song HD, Yao H, Qiao J. Genetic analysis of 25 patients with 5 $\alpha$ -reductase deficiency in chinese population. *Biomed Res Int* 2020;2020:1789514. doi: 10.1155/2020/1789514
5. Kumar A, Sharma R, Faruq M, Suroliya V, Kumar M, Sharma S, Werner R, Hiort O, Jain V. Spectrum of pathogenic variants in SRD5A2 in indian children with 46,XY disorders of sex development and clinically suspected steroid 5alpha-reductase 2 deficiency. *Sex Dev* 2019;13:228-239. doi: 10.1159/000509812.
6. Xiao Q, Wang L, Supekar S, Shen T, Liu H, Ye F, Huang J, Fan H, Wei Z, Zhang C. Structure of human steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 with the anti-androgen drug finasteride. *Nat Commun* 2020;11:5430. doi: 10.1038/s41467-020-19249-z.
7. Wang K, Fan DD, Jin S, Xing NZ, Niu YN. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl* 2014;16:274-279. doi: 10.4103/1008-682X.123664.
8. Connan-Perrot S, Léger T, Lelandais P, Desdoits-Lethimonier C, David A, Fowler PA, Mazaud-Guittot S. Six decades of research on human fetal gonadal steroids. *Int J Mol Sci* 2021;22:6681. doi: 10.3390/ijms22136681.
9. Fan L, Song Y, Polak M, Li L, Ren X, Zhang B, Wu D, Gong C. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations of 130 Chinese children in a high-homogeneity single-center cohort with 5alpha-reductase 2 deficiency. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1431. doi: 10.1002/mgg3.1431.
10. Vija L, Ferlicot S, Paun D, Bry-Gauillard H, Berdan G, Abd-Alsamad I, Lombès M, Young J. Testicular histological and immunohistochemical aspects in a post-pubertal patient with 5 alpha-reductase type 2 deficiency: case report and review of the literature in a perspective of evaluation of potential fertility of these patients. *BMC Endocr Disord* 2014;14:43. doi: 10.1186/1472-6823-14-43.
11. Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:483-7. doi: 10.1097/MED.0000000000001116.
12. Stárka L, Pospíšilová H, Hill M. Free testosterone and free dihydrotestosterone throughout the life span of men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;116:118-120. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.05.008.
13. Vupputuri M, Kandepu M, Devireddy HR. 5  $\alpha$ -reductase type 2 deficiency: response to dihydrotestosterone gel. *Indian J Pediatr* 2014;81:821-823. doi: 10.1007/s12098-013-1032-9.
14. Sasaki G, Ishii T, Hori N, Amano N, Homma K, Sato S, Hasegawa T. Effects of pre- and post-pubertal dihydrotestosterone treatment on penile length in 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *Endocr J* 2019;66:837-842. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0111.
15. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, Rosenwaks Z. The effect of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Steril* 2014;101:310-216. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.128.
16. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elisio S, Peroni D, Meriggiola MC, Bertelloni S. Complete androgen insensitivity syndrome: From bench to bed. *Int J Mol Sci* 2021;22:1264. doi: 10.3390/ijms22031264.

# SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO SECUNDARIO A TUMOR CARCINOIDE TÍMICO.

*Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmi<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 178-184

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de síndrome de Cushing ectópico secundario a tumor carcinoide tímico.

**Caso Clínico:** Mujer de 51 años, quien consultó por dolor torácico pleurítico, acompañado de tos, debilidad generalizada, polidipsia y aumento de peso. Al examen físico se observó facie redonda, edema palpebral bilateral, presencia de acné, seborrea y telangectasias. Las pruebas de laboratorio mostraron hipopotasemia, hipofosfatemia e hiperglucemia en ayunas; elevación del cortisol sérico, cortisol libre urinario y hormona adenocorticotropa. La administración de dexametasona a dosis bajas y altas falló en suprimir el cortisol sérico, sugiriendo el síndrome de Cushing por secreción ectópica de hormona adenocorticotropa. La tomografía computada torácica reveló tumor mediastinal multinodular y presencia de múltiples linfadenopatías regionales. Se realizó resección quirúrgica total del tumor nodular bien circunscrito dentro del parénquima del timo en el mediastino anterior. El análisis anatomopatológico llevó al diagnóstico de tumor carcinoide tímico atípico.

**Conclusión:** El síndrome de Cushing ectópico debido a tumor carcinoide tímico es una condición rara, ya que la mayoría de las lesiones no son funcionantes y rara vez producen secreción ectópica de hormona adenocorticotropa. La cirugía es el tratamiento recomendado en estos casos, ya que evita las complicaciones tumorales y disminuye las concentraciones de precursores hormonales - hormonas y las manifestaciones clínicas del síndrome luego de la resección tumoral.

**Palabras clave:** Síndrome de Cushing ectópico; tumor carcinoide; timo; hormona adenocorticotropa.

## ECTOPIC CUSHING SYNDROME SECONDARY TO THYMIC CARCINOID TUMOR.

### ABSTRACT

**Objective:** To present a case of ectopic Cushing's syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor.

**Clinical Case:** A 51-year-old woman consulted for pleuritic chest pain, accompanied by cough, generalized weakness, polydipsia and weight gain. Physical examination revealed a round facies, bilateral palpebral edema, the presence of acne, seborrhea, and telangectasias. Laboratory tests showed hypokalemia, hypophosphatemia, and fasting hyperglycemia; elevated serum cortisol, urinary free cortisol, and adenocorticotrophic hormone. Low- and high-dose dexamethasone administration failed to suppress serum cortisol, suggesting Cushing's syndrome due to ectopic secretion of adenocorticotrophic hormone. Thoracic computed tomography revealed

---

Artículo recibido en: octubre 2021. Aceptado para publicación en: julio 2022.

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

a multinodular mediastinal tumor and the presence of multiple regional lymphadenopathies. A total surgical resection of the nodular and well-circumscribed tumor within the thymic parenchyma in the anterior mediastinum was performed. Pathologic analysis led to the diagnosis of an atypical thymic carcinoid tumor.

**Conclusion:** Ectopic Cushing's syndrome due to a thymic carcinoid tumor is a rare condition, as most lesions are non-functioning and rarely produce ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. Surgery is the recommended treatment in these cases, as it avoids tumor complications and decreases hormone precursor-hormone concentrations and clinical manifestations of the syndrome after tumor resection.

**Keywords:** Cushing syndrome; carcinoid tumor; thymus; adrenocorticotropic hormone.

## INTRODUCCIÓN

El tumor carcinoide del timo es una neoplasia neuroendocrina maligna rara que surge de las células neuroendocrinas de la cresta neural<sup>1</sup>. Representa 2 a 7% de las lesiones mediastínicas anteriores y son más comunes en hombres durante la sexta década de vida. Puede tener un curso clínico asintomático, producir dolor torácico o asociarse a enfermedades endocrinas<sup>2</sup>. Alrededor de 50 casos de carcinoma neuroendocrino del timo han sido reportados con producción paraneoplásica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y síndrome de Cushing ectópico<sup>3,4</sup>. En general tiene comportamiento agresivo con invasión local al momento del diagnóstico y diseminación ganglionar y a distancia en más de la mitad de los casos<sup>5</sup>. Se presenta un caso de síndrome de Cushing ectópico secundario a tumor carcinoide tímico.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años quien consultó por presentar dolor torácico pleurítico, de leve a moderada intensidad, de aproximadamente dos meses de evolución, que inicialmente calmaba con el uso de analgésicos, acompañado de tos, debilidad generalizada, polidipsia y aumento de peso (aproximadamente 10 Kg en los últimos 6 meses). También refería antecedente de hábito tabáquico (20 cigarrillos al día por 20 años).

En la exploración física se encontró talla de 1,60 m y peso de 75 Kg de peso, índice de masa corporal 29,2 Kg/m<sup>2</sup> y presión arterial de 155/95 mm de Hg. El examen físico reveló cara redonda con piel grasosa, telangectasias

faciales, piel submandibular redundante, tronco grueso, extremidades delgadas, joroba de búfalo, acumulación de grasa supraclavicular y aumento de volumen palpebral bilateral. También se encontraron acné e hirsutismo en diferentes áreas de cara, atrofia cutánea y estrías rojas en miembros superiores, abdomen y porciones proximales de ambos miembros inferiores.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla I. Se observó hipopotasemia, hipofosfatemia e hiperglucemia, acompañado de aumento de los valores de ACTH, cortisol a las 8 a.m. y cortisol libre urinario. Los valores de metanefrinas y cromogranina estaban dentro de límites normales. La prueba de dexametasona a dosis bajas y altas durante la noche no produjo supresión de las concentraciones de cortisol sérico. Los valores de los marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína) estaban dentro de límites normales. Todos estos hallazgos sugerían la posibilidad de síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.

La radiografía de tórax mostró ensanchamiento del mediastino superior. La tomografía computada torácica reveló presencia de tumor mediastinal anterior, multinodular, de densidad heterogénea, de 85 x 40 milímetros con bordes irregulares, con calcificaciones en su interior y múltiples linfadenopatías regionales, la mayor de 30 milímetros de diámetro (figura 1). No se evidenciaron alteraciones pancreáticas o suprarrenales. La resonancia magnética cerebral fue normal. La biopsia percutánea de la lesión mediastinal fue reportada como carcinoma neuroendocrino atípico del timo.

**Tabla I.** Valores de los parámetros de laboratorio.

Parámetro	Pre-operatorio	Post-operatorio mediato	Post-operatorio tardío	Valor normal
Potasio (mmol/L)	2,1	3,9	4,1	3,5 - 5,5
Fosfato (mg/dL)	2,1	3,5	3,4	2,8 - 4,5
Cloro (mEq/L)	99	101	105	96 - 106
Glicemia ayunas (mg/dL)	300	91	88	< 100
Cortisol 8 am (µg/dL)	58	16	21	5 - 25
Cortisol libre urinario (ug/24 hs)	270	21	34	10 - 55
Normetanefrina (pg/mL)	51			18 - 111
Metanefrina (pg/mL)	42			12 - 60
Supresión de cortisol a dosis bajas de dexametasona (µg/dL)	49	9	12	
Supresión de cortisol a dosis altas de dexametasona (µg/dL)	51	5	6	

**Fig. 1.** Imágenes de tomografía computarizada de tórax que revela tumoración en el mediastino supero-anterior.

Se procedió a realizar la resección quirúrgica a través de esternotomía mediana estándar. El tumor era de tipo nodular y bien circunscrito dentro del parénquima del timo en el mediastino anterior. La lesión fue extirpada totalmente, junto al tejido adiposo entre los nervios frénicos del diafragma

al cuello y una porción del pericardio. No se encontró alguna otra evidencia de diseminación tumoral local.

La evaluación anatomopatológica mostró tumor de aproximadamente 70 mm x 50 mm incluido

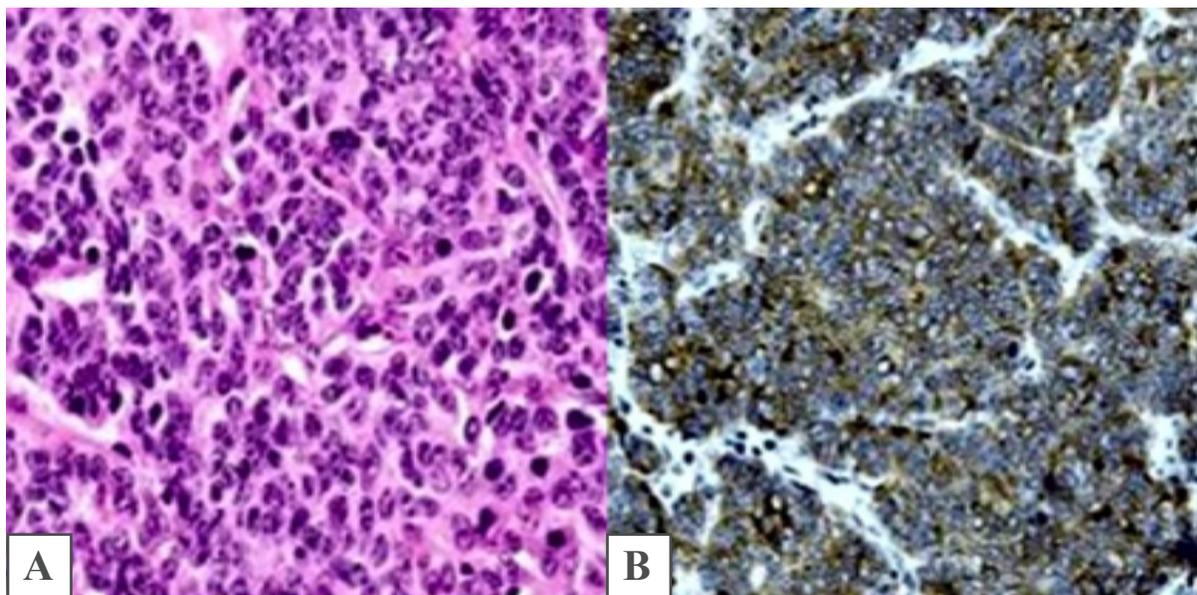
en el tejido tímico con invasión vascular y de los ganglios linfáticos dentro del tejido adiposo. El análisis microscópico mostró nidos de células poligonales a fusiformes con núcleos redondos a ovalados. El recuento mitótico era superior a 2 por campo de alto poder. La inmunohistoquímica demostró fuerte positividad a enolasa específica de las neuronas con positividad focal a pancitoqueratina y sinaptofisina y negativo a cromogranina A (figura 2). La tinción para ACTH fue negativa. El índice proliferativo Ki-67 fue de 20%. El diagnóstico definitivo final fue tumor carcinoide tímico atípico.

La paciente fue dada de alta a los 4 días sin complicaciones. Durante el postoperatorio la sintomatología y las alteraciones de laboratorio presentaron mejoría sin necesidad de tratamiento adyuvante. Aunque la paciente fue referida al servicio de oncología médica, se negó a recibir cualquier tipo de tratamiento quimioterapéutico. Diez meses después de la cirugía la paciente no ha presentado recurrencia tumoral, las manifestaciones clínicas habían casi desaparecido. Los valores de laboratorio luego de la cirugía se muestran en la tabla I.

## DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides del timo han pasado a denominarse tumores neuroendocrinos tímicos debido a su comportamiento más agresivo comparado con sus homólogos en otras localizaciones<sup>6</sup>. La relación de sexo masculino: femenino es de 3:1, el rango de edad de presentación es entre 50 - 60 años y fuerte asociación con el hábito tabáquico<sup>7</sup>. Estos tumores han sido clasificados en cuatro categorías: típico, atípico (más frecuente en la glándula tiroides), de células grandes y de células pequeñas. Es muy raro que estos tumores sean funcionantes<sup>6,8</sup>.

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es un trastorno autosómico dominante asociado a mutaciones proteicas y causantes de las alteraciones neuroendocrinas. Las anomalías de secuencia del gen MEN1 están asociadas con alteraciones funcionales de la proteína nuclear menina involucrada en la proliferación celular que están asociadas a diversas neoplasias endocrinas. La región C-terminal tiene un papel en su localización en el núcleo y en su interacción con la matriz nuclear<sup>9</sup>. El síndrome MEN 1



**Fig. 2.** Imagen histopatológica del tumor carcinoide tímico. A) Células redondas ovaladas con escaso citoplasma y escasa actividad mitótica (Coloración hematoxilina – eosina). B) Positivo para sinaptofisina.

debe descartarse en los pacientes con tumor carcinoide tímico, ya que hasta 25% de los casos pueden presentar ambas condiciones, por lo que las pruebas genéticas están justificadas en estos casos<sup>3,5</sup>. Además, un tercio de los pacientes con ambas condiciones presentan endocrinopatías asociadas, y de estos, 30% de los tumores producen ACTH ectópica<sup>5</sup>. No obstante, aún se desconoce si la producción hormonal está asociada a progresión de la enfermedad<sup>2</sup>. Por otra parte, los tumores funcionantes son más agresivos que sus homólogos no funcionantes<sup>5,10</sup>.

Aunque el tumor carcinoide tímico atípico no mostró tinción inmunohistoquímica positiva para ACTH, las concentraciones séricas disminuyeron hasta alcanzar valores normales luego de la cirugía. Por lo tanto, es posible que la producción de ACTH ectópica sea el resultado del aumento de la producción del precursor proopiomelanocortina, que se ha demostrado que puede estar sobreexpresada en el tejido carcinoide tímico, o de la hormona liberadora de ACTH. Este hecho es apoyado porque solo 28% de los tumores neuroendocrinos tímicos secretan ACTH ectópica<sup>5,10</sup>. En este caso no fue posible la detección de algunas de estas sustancias por razones técnicas.

El diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing ectópico y el secundario a tumores hipofisarios secretores de ACTH es, a menudo, un reto diagnóstico. La causa más común del síndrome (70% de los casos) es un tumor hipofisario productor de ACTH. Aproximadamente 20% son secundarios a patología de las glándulas suprarrenales y el 10% restante, a producción ectópica, siendo los más comunes: tumores carcinoides bronquiales, apendiculares, pancreáticos y tímicos, gastrinomas, cáncer de pulmón de células pequeñas, feocromocitoma, cáncer medular tiroideo y estesioblastoma<sup>3,5,11</sup>. Su localización en el timo es muy infrecuente<sup>3,11</sup>.

La sintomatología de estos casos es variable y puede cursar sin síntomas hasta la aparición de alteraciones endocrinas asociadas a la actividad del tumor<sup>3</sup>. En este caso la paciente consultó por presentar dolor torácico acompañado de

alteraciones endocrinas características de hipercortisolismo.

El diagnóstico definitivo de los tumores carcinoides tímicos está basado en los hallazgos por imágenes, principalmente la tomografía computada de tórax. Como en este caso, los tumores generalmente aparecen como lesiones irregulares, en ocasiones con calcificaciones intratumorales, y en algunos casos con invasión a pleura, pericardio y parénquima pulmonar<sup>12</sup>. La gammagrafía con octreotide puede contribuir en la detección de metástasis a distancia y seguimiento, en aquellos tumores con presencia de receptores de somatostatina. Tanto la resonancia magnética nuclear como la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales también pueden ser útiles para el diagnóstico<sup>7</sup>. La tomografía por emisión de positrones ha demostrado ser útil en la evaluación de tumores tímicos agresivos<sup>13</sup>.

El tratamiento de elección es la resección radical y en bloque que incluye timentomía junto a la grasa mediastínica adyacente y porciones de pericardio, pleura y/o grandes vasos de ser necesario. Generalmente la resección completa lleva a resolución de los síntomas y a curación a largo plazo del síndrome de Cushing ectópico<sup>4</sup>. En este caso se observó que la paciente presentó desaparición de los síntomas y normalización de los valores de laboratorio después de la cirugía. Entre 20-30% de los pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico, con mayor frecuencia en ganglios linfáticos, pulmones, pared torácica, pleura, hueso, esófago, bazo e hígado<sup>1,6</sup>.

Hasta el momento se desconoce la efectividad de la radioterapia y quimioterapia en estos casos. Algunos autores han propuesto que la radioterapia puede ser útil en la prevención de las recidivas. La quimioterapia sistemática puede ser útil en la disminución de la frecuencia de metástasis a distancia<sup>8</sup>. La somatostatina, y en especial sus análogos de semivida prolongada, tienen gran eficacia en el control de los síntomas en pacientes con tumores funcionales activos, y más recientemente, gracias a su papel en el transporte de partículas radiactivas, es un elemento importante en la terapia antineoplásica. La

justificación para su uso en el tratamiento médico de los tumores neuroendocrinos está basada en la inhibición de la síntesis hormonal, efecto antitumoral directo (inhibición de la proliferación e invasión tumoral junto a inducción de apoptosis) y efecto antitumoral indirecto por inhibición del eje de factores de crecimiento similares a la insulina<sup>14</sup>. El tratamiento con octreotide puede ser efectivo, debido a su actividad antiproliferativa, en pacientes con metástasis a distancia. Pero es necesario establecer el estado de receptores de somatostatina<sup>15</sup>.

Los factores más frecuentes asociados a recidiva incluyen resección incompleta y un estadio avanzado. La supervivencia varía en pacientes con resección completa de 77% y 30% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que para aquellos casos con resección parcial es de 65% y 19% y para aquellos casos sin resección es de 28% y 0% para los mismos periodos. Con respecto al grado de diferenciación tumoral, el tiempo de supervivencia es de 9 años, 7 años y 18 meses para los tumores de bajo, intermedio y alto grado, respectivamente<sup>16</sup>.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Cushing ectópico secundario a tumores carcinoide tímicos es una condición rara. La mayoría de las lesiones malignas del timo no son funcionantes y rara vez producen secreción ectópica de ACTH. La cirugía es el tratamiento de elección para estos casos, ya que disminuye las concentraciones de precursores hormonales, de hormonas y de las manifestaciones clínicas del síndrome luego de la resección tumoral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Livolsi VA. Neuroendocrine tumors of the thyroid and their mimics. *Endocr Pathol* 2021;32:211-221.
2. Scarpetta-Gonzalez DF, Morales EI, Sua LF, Velásquez M, Sangiovanni S, Fernández-Trujillo L. Primary thymus

- tumors: retrospective case analysis at a reference center in Latin America, 2011-2019. *BMC Cancer* 2021;21:279. doi: 10.1186/s12885-021-07920-7.
3. Walts AE, Frye J, Engman DM, Marchevsky AM. Carcinoid tumors of the thymus and Cushing's syndrome: Clinicopathologic features and current best evidence regarding the cell of origin of these unusual neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2019;38:71-79.
4. Bi YF, Ye L, Chen YH, Ning G, Sun SY, Jiang L, Zhu N, Zhou WW, Wang WQ. Characteristics of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome due to thymic carcinoid and analysis of the molecular mechanism. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:667-670.
5. Duran C, Karanis MIE, Bakdik S, Aslan U, Calik M, Calik SG. Ectopic Cushing's syndrome due to adrenocorticotrophic hormone secreting atypical thymic carcinoid tumor. *North Clin Istanbul* 2018;6:85-88.
6. Landry I, Medina Mora LA, Siddiqui R, Tumarinson T, Reich DM. Atypical carcinoid tumor of the mediastinum presenting as Cushing's syndrome in an otherwise healthy young male. *Cureus* 2021;13:e14940. doi: 10.7759/cureus.14940.
7. Lim LC, Tan MH, Eng C, Teh BT, Rajasoorya RC. Thymic carcinoid in multiple endocrine neoplasia 1: genotype-phenotype correlation and prevention. *J Intern Med* 2006;259:428-432.
8. Bohnenberger H, Dinter H, König A, Ströbel P. Neuroendocrine tumors of the thymus and mediastinum. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 15):S1448-S1457. doi: 10.21037/jtd.2017.02.02.
9. Hu X, Guan J, Wang Y, Shi S, Song C, Li ZP, Feng ST, Chen J, Luo Y. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med* 2021;9:944. doi: 10.21037/atm-21-1165.
10. Xuan WX, Li JJ, Shi YJ, Zhang XJ. Atypical carcinoid: A rare finding of a man with mediastinal mass: A case report. *Mol Clin Oncol* 2020;12:325-328.
11. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955-4962.
12. Shimamoto A, Ashizawa K, Kido Y, Hayashi H, Nagayasu T, Kawakami A, Mukae H, Hayashi T, Ohtsubo M, Shigematsu K, et al. CT and MRI findings of thymic carcinoid. *Br J Radiol* 2017;90:20150341. doi: 10.1259/bjr.20150341
13. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, Montravers F. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:943-966.
14. Crook C, Zhang YH, Li D. Pharmacotherapeutic management of well-differentiated neuroendocrine tumors in older patients: Current status and potential therapies. *Drugs Aging* 2022;39:257-269.
15. Yanagisawa A, Hirano S, Shimizu S, Hiroishi T, Shikano K, Hayama N, Fujita T, Amano H, Nakamura M, Nakamura S,

- et al. Metastatic recurrence of typical pulmonary carcinoid accompanied by carcinoid syndrome, successfully treated with octreotide LAR. *Case Rep Oncol Med* 2017;2017:1564819. doi: 10.1155/2017/1564819.
16. Viti A, Bertolaccini L, Terzi A. What is the role of lymph nodal metastases and lymphadenectomy in the surgical treatment and prognosis of thymic carcinomas and carcinoids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:1054-1058.

# RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XXIII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO “DR. FRANKLYN ABLAN CANDIA”. CARACAS, SEPTIEMBRE 2022

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 185-201

## DIABETES MELLITUS (DM)

### DM01.-HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS. ASOCIACIÓN CON TIPO DE TRATAMIENTO Y OTROS FACTORES DE RIESGO.

*Mayerli Aguirre, Diana Anchundia, Sara Brito, Berenice Hurtado, Jorge Castro, Mery Lares.*

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas-Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas – Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Sara Brito. **Email:** sarafindel@hotmail.com

#### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar las características de los pacientes y las causas o precipitantes para la aparición de los cuadros de hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus que acudieron por la emergencia de adultos del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” en el periodo de enero 2017 a junio 2022.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, con una muestra intencional no probabilística. Se revisaron las fichas de atención de emergencias de pacientes diabéticos con diagnóstico de hipoglucemia. Se realizó la asociación de variables y se determinó el valor de p mediante una prueba paramétrica.

**Resultados:** Se incluyeron 80 pacientes, 50% de sexo masculino y 49% de femenino, entre 55 a 89 años, con un promedio de  $66,17 \pm 20,81$  años. El 87,63% eran portadores de diabetes tipo 2 y el 12,64% de diabetes tipo 1. Tratamiento base: glibenclamida en el 46,88%, insulina 25,88%. Complicaciones crónicas: neuropatía 78,72 %, nefropatía 20%, retinopatía 65,71%, y podopatía 8,57%. Tiempo en horas de resolución de hipoglucemia promedio  $1,07 \pm 1,06$  horas. Predominaron los síntomas y signos autonómicos en un 95,74%, sobre los neuroglucopénicos en un 29,79%. Desencadenantes: Omisión de dieta + fármacos el 25,58%; cambio de tratamiento 3,49 %; sobredosis de insulina 3,49%; infección: 2,33%.

**Conclusión:** Como causa principal de la hipoglucemia estuvieron causas intrínsecas del paciente como mayor edad y presencia de complicaciones crónicas como neuropatía, retinopatía y nefropatía, y causas sociales como omisiones en la dieta y el uso de sulfonilureas tipo glibenclamida (medicamento de bajo costo).

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus; hipoglucemia; sulfonilureas; retinopatía; nefropatía.

## **DM02.-FACTIBILIDAD Y EFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN PREVENTIVA DE DIABETES DURANTE LA CRISIS HUMANITARIA COMPLEJA Y LA PANDEMIA DE COVID-19 EN VENEZUELA. EL ESTUDIO HITS DIABETES WITH PREVENTION.**

**Roald Gómez-Pérez<sup>1</sup>, María Infante-García<sup>2,3</sup>, Ramfis Nieto-Martínez<sup>3,4</sup>, Jeffrey Mechanick<sup>5</sup>, Goodarz Danaei<sup>4</sup>, Juan Gonzalez-Rivas<sup>2,3,4</sup>.**

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Centro Internacional de Investigaciones Clínicas (CICR), Hospital Universitario de Santa Ana (FNUSA) Brno, República Checa. <sup>3</sup>Fundación para la Investigación Clínica, Sanitaria Pública y Epidemiológica de Venezuela (FISPEVEN), Caracas, Venezuela. <sup>4</sup>Harvard University TH Chan School of Public Health, Departments of Global Health and Population and Epidemiology, Boston, MA, USA. <sup>5</sup>El Centro Marie-Josée y Henry R. Kravis para la Salud Cardiovascular en Mount Sinai Heart, y la División de Endocrinología, Diabetes y Huesos, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, USA.

**Autor de correspondencia:** Roald Gómez Pérez. **Email:** roaldg52@gmail.com.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar la viabilidad de un Programa Venezolano de Prevención de la Diabetes (DPP) que incorpore un reemplazo total de la dieta líquida (LD) durante 2 meses, en comparación con el DPP solo.

**Método:** Se diseñó un ensayo pragmático: intervención híbrida (DPP + terapia de nutrición médica + DA (LD) vs. DPP solo (Grupo DPP). Los participantes fueron adultos, con sobrepeso/obesidad y alto riesgo de DT2. La LD consistía en una bebida "casera" a base de leche y jugo de frutas.

**Resultados:** Las restricciones pandémicas retrasaron el programa nueve meses, triplicaron el tiempo requerido para la detección y redujeron la muestra total al 60%. Finalmente, 127 participantes fueron aleatorizados, y 94/127 participaron en el estudio, 74% completaron la primera fase. La deserción estuvo influenciada por la migración, los síntomas de COVID-19, el nivel de educación y el nivel socioeconómico. En dos meses, el grupo de DA perdió 2,9 kg ( $p < 0,001$ ) y el grupo de DPP 2,2 kg ( $p < 0,001$ ) (Entre grupos  $p=0,241$ ), con mejoras en los factores de riesgo cardiometabólico.

**Conclusión:** Un programa de restricción calórica (LD vs DPP) fue factible y efectivo creando pérdida de peso con mejora de los factores de riesgo cardiometabólico en un entorno primario de Venezuela, un país de ingresos medios con una crisis humanitaria compleja, durante la pandemia de COVID-19.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2; crisis humanitaria; prevención Primaria; COVID-19.

---

## **DM03.-CORRELACIÓN ENTRE HIPOVITAMINOSIS D Y LA PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

**Neri Santiago Carvallo Blanco.**

Unidad de Endocrinología, Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Neri Santiago Carvallo. **Email:** nerisantiagocar@hotmail.com

## Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Manuel Camejo".

### RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la correlación entre hipovitaminosis D y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que acuden a la consulta de Endocrinología del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se seleccionaron 80 pacientes mayores de 18 años desde Octubre 2011 a Mayo 2012. Las variables evaluadas fueron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, dieta, uso de antidiabéticos orales, insulina o ambos, hemoglobina glucosilada A1c, perfil lipídico, creatinina, fibrinógeno, PCRus, albuminuria de 24 horas, uso de estatinas y suma de riesgos. Simultáneamente, se les midió 25(OH)VitaminaD sérica a cada paciente.

**Resultados:** Sesenta y seis pacientes concluyeron el estudio. La mayoría fue del sexo femenino (66,6%). Del total de la muestra, 71,2% cursaron con hipovitaminosis D. Se evidenció una correlación significativa e inversamente proporcional entre la PCRus y los niveles de Vitamina D. Al comparar los niveles de PCRus según sus puntos de corte establecidos para bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular, los pacientes con hipovitaminosis D mostraron valores más elevados de PCRus ( $p=0,006$ ).

**Conclusión:** El estatus de la Vitamina D guarda una importante relación con la DM2, dada la presencia de hipovitaminosis D en la mayoría de los pacientes estudiados. Igualmente, quienes cursaron con niveles bajos de Vitamina D, tuvieron mayor probabilidad de presentar PCRus elevada ( $>1$  mg/L), destacándose la correlación entre hipovitaminosis D y PCRus, y consecuentemente, el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con hipovitaminosis D.

**Palabras clave:** Hipovitaminosis D; proteína C reactiva ultrasensible; riesgo cardiovascular.

---

## DM04.-LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 3 Y DIABETES MELLITUS TIPO 2 A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Tomás Sinchigalo Martínez, Elsy Velázquez.*

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

**Autor de correspondencia:** Tomás Sinchigalo Martínez. **Email:** tomasxavier@hotmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de Lipodistrofia Parcial Familiar Tipo 3 y Diabetes Mellitus 2.

**Caso Clínico:** Paciente femenino de 45 años, referida por glucosuria, glucemia alterada y HbA1c elevada. Hipertensa desde los 27 años; sedentaria. Madre con DM2 y clínica similar a la paciente. Examen físico: FC 82 x', respiración: 18 x', Peso: 57 kg, Talla: 166 cm, IMC: 20,68 kg/m<sup>2</sup>, TA: 130/80 mmHg. Hemodinámicamente estable, hábito muscular androide con predominio de la cintura escapular, hirsutismo en la cara; bocio grado 1a. Hepato-esplenomegalia; mamas de pequeño volumen. Reducción marcada de panículo adiposo en extremidades; no edema, masa muscular de brazos y glúteos con apariencia atlética y trayectos venosos marcados. Laboratorio: glucosuria positiva, glucemia basal: 107 mg/dl, HbA1c: 8%, PTGO: G0: 100 mg/dl; insulina: 67 uU/L, 2h: 178 mg/dl; insulina: 151 uUI/L, colesterol total: 228 mg/dl, triglicéridos: 175mg/dl, TSH: 4,23 mUI/ml, T4L:1,46

ng/dl, Ecografía abdominal: hepatomegalia con esteatosis. Ecografía tiroidea: presencia de tres nódulos sólidos. Impresión diagnóstica: DM2, Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 3, Bocio Multinodular grado 1a Eufuncionante. Tratamiento: metformina, atorvastatina, dieta y ejercicio.

**Conclusión:** Las lipodistrofias son un grupo de enfermedades raras genéticas y heterogéneas con pérdida de tejido adiposo principalmente en extremidades y región glútea, acumulación variable de grasa regional y desarrollo de complicaciones metabólicas. Se destaca que el examen clínico sigue siendo un instrumento valioso para la orientación diagnóstica precoz y tratamiento en esta enfermedad, corroborado con una adecuada paraclínica, ante la limitación de exámenes moleculares.

**Palabras Clave:** Lipodistrofia familiar parcial; enfermedades genéticas; pérdida de peso; insulinoresistencia; diabetes mellitus.

---

## DM05.- TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA TIPO ATRACÓN E INGESTA NOCTURNA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.

*Jenny Gomes, Mariela Paoli.*

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

**Autor de correspondencia:** Jenny Gomes. **Email:** angelesgomes03@gmail.com

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

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) tipo atracón e ingestión nocturna, en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en comparación con personas sin DM2, y establecer su asociación con variables clínicas y metabólicas.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico y transversal. Se estudiaron 50 pacientes con DM2 y 50 personas no diabéticas como grupo control. Se registraron medidas antropométricas y presión arterial, se determinó glucemia basal, HbA1c, colesterol total y triglicéridos. Se evaluó la presencia de atracón mediante el cuestionario BES (Binge Eating Scale) y de ingestión nocturna con el NEQ (Night Eating Questionnaire).

**Resultados:** Se diagnosticaron 24 casos (24%) de atracón y 6 (6%) de ingestión nocturna. Se observó mayor frecuencia de atracón en DM2, 38%, en comparación con no diabéticos, 10%, así como un puntaje mayor en ambas escalas BES y NEQ ( $p < 0,01$ ). Hubo asociación significativa de obesidad abdominal (31,1% vs 3,8%), hipertrigliceridemia (59,5% vs 3,2%) e hipercolesterolemia (46,4% vs 15,3%) con una mayor frecuencia de atracón. Se demostró que la DM2 y la hipertrigliceridemia fueron las variables independientes más importantes asociadas al atracón. Todos los pacientes con DM2 y atracón tenían mal control glucémico, se calculó un riesgo 6,9 veces mayor de tener atracón si hay mal control.

**Conclusión:** Esta investigación proporcionó evidencia de que los TCA, como atracón e ingesta nocturna, son más comunes en personas con DM2, obesidad abdominal y dislipidemia, principalmente hipertrigliceridemia.

**Palabras clave:** Trastornos de conducta alimentaria; diabetes mellitus tipo 2; atracón; ingestión nocturna; BES; NEQ.

## GÓNADAS Y REPRODUCCIÓN (GR)

### GR01.-DEFICIENCIA DE 5 ALFA REDUCTASA TIPO 2: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Jonathan Rafael Zambrano Barre<sup>1</sup>, Andrea Avendaño<sup>2</sup>, Irene Paradisi<sup>3</sup>, Roald Gómez Pérez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>3</sup>Laboratorio de Genética Humana del IVIC, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Jonathan Zambrano Barre. **Email:** jonathan\_03rafael@hotmail.com

#### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2.

**Caso clínico:** Preescolar masculino de 4 años de edad quien es referido a nuestro servicio por presentar trastorno de diferenciación sexual. Al examen físico, hemodinamicamente estable, fenotipo masculino, genitales externos ambiguos, se observan labios mayores donde se palpan gónadas, presencia de meato uretral en base de falo midiendo 1,8 x 1cm. Paraclínicos muestran FSH: 2,0 IU/L, LH: 5,7 mIU/ml, 17-OHP: 0,9 mg/dL, TSH: 1,64 mIU/ml, T4L:1,33 ng/dL, Cortisol: 4,3  $\mu$ g/dL, DHEAS: 6,4 ng/ml, Testosterona T: 1,8 ng/ml, cromatina sexual negativa, estudios por imagen demostraron ausencia de útero y ovarios, presencia de testículo derecho con Vol: 0,35 cc, testículo izquierdo no visualizado, Epidídimo: 0,2 mm, el análisis genético encontró cariotipo masculino (46 XY) con mutación patogénica p.N193S en exón 4 del gen SRD5A2 confirmando el diagnóstico de deficiencia de 5 alfa reductasa tipo 2.

**Conclusión:** De acuerdo a los hallazgos clínicos que presentaba el paciente y estudios moleculares realizados en genética se confirmó un caso de déficit de 5 $\alpha$ -reductasa; el paciente presento una mutación homocigota para el gen SRD5A2, siendo la más frecuente de este tipo de afectación. Similarmente, los estudios moleculares mostraron que los padres presentaron heterogeneidad para esta misma mutación. Las mutaciones asociadas con la deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 afectan principalmente la eficiencia catalítica del gen SRD5A2 y dan como resultado una actividad enzimática residual baja; por lo tanto, altera la expresión génica inducida por DHT, condicionando genitales externos ambiguos.

**Palabras clave:** Deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa 2, trastornos de diferenciación sexual, testosterona, dihidrotestosterona.

---

### GR02.-DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE (DSD): OVOTESTICULAR 46XX - SRY NEGATIVO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Madeleine Cariello Hernández, Lisette Palma Pinto, María Esperanza Velásquez, Néstor Villegas Issa.*

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

**Autor de correspondencia:** Madeleine Cariello Hernández. **Email:** madecarielloh@gmail.com.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de paciente con cariotipo 46 XX - SRY negativo, describiendo los hallazgos clínicos, examen físico y abordaje terapéutico.

**Caso clínico:** Escolar de 6 años, con evidencia al nacimiento de ambigüedad genital, producto de embarazo a término de padres no consanguíneos, con gónadas palpables en canal inguinal y cariotipo que reporta 46 XX y SRY negativo. Le fue realizada orquidopexia, siendo tomada biopsia de ambas gónadas con hallazgo histopatológico de ovotestes. Al examen físico, genitales externos clasificados como Prader III, en labioscrotos se palpan estructuras que impresionan gónadas de 2 mL cada una. En test de  $\beta$ -hCG y resultados de AMH indicaron funcionalidad del tejido testicular. No se evidenciaron derivados Mülllerianos en el ecosonograma pélvico. Se plantea diagnóstico de "DSD ovotesticular 46 XX - SRY negativo", con asignación de género masculino, realización de gonadectomía parcial con preservación de tejido testicular y genitoplastias sucesivas con terapia hormonal sustitutiva en caso de requerirlo.

**Conclusión:** Las alteraciones del desarrollo sexual son consideradas urgencias sociales. Se debe ofrecer a los pacientes y a su familia todas las atenciones necesarias para asumir integralmente todas las perspectivas del desarrollo humano, ya que al ser situaciones complejas deben estar bajo la guía de un equipo multidisciplinario con experiencia.

**Palabras clave:** Desarrollo sexual diferente; desarrollo sexual diferente ovotesticular; ovotestes.

---

## GR03.-PUBERTAD PRECOZ MIXTA SECUNDARIA A HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

*Juan Ernesto Rivadeneira, Yajaira Briceño.*

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Juan Ernesto Rivadeneira. **Email:** jrivadeneira\_28@hotmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar caso de Pubertad Precoz Mixta (PPM) debido a una Hiperplasia Suprarrenal Congénita inicial que llevó a activación del eje gonadal, produciendo el adelanto puberal de forma combinada, periférica y central.

**Caso clínico:** Escolar masculino 6 años de edad con enfermedad actual de un año de evolución caracterizada por aparición de vello púbico asociado a crecimiento del pene, bromhidrosis, aceleración de crecimiento por encima del rango para su edad y cambios conductuales de tipo interés por pareja y labilidad emocional. Examen Físico: Peso: 25 kg; talla: 133 cm; talla/edad: +3 DE. Genitales: Tanner III de vello púbico de moderada cantidad; pene 10 cm de longitud y 5 cm circunferencia; testículo derecho 4 ml e izquierdo 4 ml. Laboratorio: LH: 0,9 mU/ml; FSH: 0,5 mU/ml; DHEA-S: 2,30 mcg/ml; Testosterona total: 2,28 ng/ml; 17(OH)-Pg: 15,72 ng/ml. Eco testicular normal. Edad Ósea Fundacredesa: 15 años, para edad cronológica de 6 años. Se cumplieron cinco meses de tratamiento con Hidrocortisona 10 mg c/12 horas VO y Leuprolide 3,75 mg IM cada 28 días; se observó disminución del tamaño testicular, mejoría del estado emocional, así como reducción de andrógenos y precursores suprarrenales 17(OH)-P: 0,8 ng/ml y DHEA-S: 1,03 mcg/ml.

**Conclusión:** La PPM secundaria a exceso de andrógenos de origen periférico produce la aparición de caracteres sexuales secundarios. Es una entidad poco frecuente, cursa con aceleración acentuada de la maduración esquelética

afectando la estatura adulta definitiva, el tratamiento combinado de glucocorticoides y análogos de GnRh muestra respuesta favorable en la detención del adelanto puberal.

**Palabras clave:** Pubertad precoz mixta; hiperplasia suprarrenal congénita; glucocorticoides.

## LÍPIDOS, OBESIDAD Y METABOLISMO (LOM)

### LOM01.- PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIAS EN ADULTOS DE MÚLTIPLES PARROQUIAS DE CIUDAD BOLÍVAR – VENEZUELA. AÑO 2018.

*Gabriel Cárdenas, Marcos Lima Martínez, Osiris Morales, Mariela Paoli, Briggytte González, Amilcairy Arciniegas, Javier Páez, Waleskha Marín, María Carolina Muñoz.*

Facultad de Medicina; Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Gabriel Cárdenas. **Email:** gabriel.cardenas.02@gmail.com

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de dislipidemias en adultos de Ciudad Bolívar, Venezuela.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo. Se evaluaron 320 sujetos entre 18 y 70 años, 73,1% de sexo femenino y 26,9% masculino, con edad promedio de 48,1±14,4 años, siendo el promedio de edad significativamente mayor en hombres ( $p<0,05$ ).

**Resultados:** Las mujeres presentaron un mayor número de sujetos con edad  $\leq 45$  años, obesidad y familiares con hipertensión arterial ( $p<0,05$ ). Las mujeres presentaron valores más elevados de colesterol total y LDL-c que los hombres ( $p<0,05$ ). La dislipidemia en general se presentó en el 26,3% de los participantes, y el tipo de dislipidemia con mayor prevalencia fue la hipertrigliceridemia (21,6%). Se observó que la hipercolesterolemia ( $p=0,006$ ; OR:3,07) y el LDL-c elevado ( $p=0,008$ ; OR:3,44) fueron más frecuentes en mujeres que en hombres, y mostraron un riesgo 3 veces mayor de presentarlas. Se observó que la hipertrigliceridemia ( $p=0,0001$ ; OR:3,04), la hipercolesterolemia ( $p=0,0001$ ; OR:4,55) y el LDL-c elevado ( $p=0,0001$ ; OR:4,55) fueron más frecuentes, y tuvieron un riesgo de presentación 3 a 4 veces mayor, en los sujetos mayores de 45 años. Se observó que los sujetos con sobrepeso-obesidad tuvieron mayor prevalencia y riesgo de hipertrigliceridemia ( $p=0,0001$ ; OR:3,63), hipercolesterolemia ( $p=0,008$ ; OR:2,19), LDL-c elevado ( $p=0,004$ ; OR:2,51) y dislipidemia aterogénica ( $p=0,01$ ; OR:2,97) que los sujetos bajo-normopeso.

**Conclusión:** Con base en nuestros resultados se concluye que la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el LDL-c elevado constituyen las alteraciones lipídicas más frecuentes en esta muestra de la población adulta de Ciudad Bolívar.

**Palabras clave:** Dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.

## LOM02.- SÍNDROME DE DOEGE POTTER CON SIGNO DE LESER TRÉLAT UNA RARA CAUSA DE HIPOGLUCEMIA.

*Natacha Vilera<sup>1</sup>, Lucía Capaldi<sup>2</sup>, Gestne Aure<sup>1</sup>, Andreina Requiz<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Natacha Vilera. **Email:** ncv19@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Resaltar la importancia del diagnóstico temprano de enfermedades endocrinas por la presencia de signos poco frecuente como el de Leser Trélat, que puede aparecer asociado al Síndrome de Doege-Potter, descrito por la presencia de un tumor fibroso solitario e hipoglucemias recurrentes causadas por la secreción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (IGF-2).

**Métodos:** Paciente femenina de 70 años, con antecedentes de Enfermedad de Graves tratada con yodo radioactivo, quien presenta mareos, diaforesis, lenguaje incoherente, pérdida de conciencia y movimientos involuntarios, síntomas acompañados de valores de glucemia capilar en 37 mg/dl que se atenúa con la administración de azúcar. Examen físico: múltiples lesiones hipercrómicas de queratosis seborreicas en cuello, la tiroides palpable aumentada 2N irregular, el tórax es hipoexpansible, los ruidos respiratorios ausentes en hemitórax derecho. Laboratorio: Glucemia basal: 62 mg/dl e insulina 0.2 uU/ml con cortisol en 19,8 ng/dl. En la Rx de tórax se observa imagen de aparente consolidación que ocupa hemitórax derecho. El ecosonograma tiroideo reporta bocio multinodular (citología de nódulo dominante compatible con Ca Papilar) y en la tomografía de tórax se evidencia lesión ocupante de espacio en el hemitórax derecho y en mediastino posterior que se extiende desde el receso del diafragma hasta el tercio medio. La biopsia por TRUCUT de la lesión resultó compatible con diagnóstico de tumor Fibroso Solitario.

**Conclusión:** Se demuestra la importancia clínica de la historia y el examen físico en enfermedades endocrinas de baja prevalencia en las que se podría hacer diagnóstico temprano.

**Palabras clave:** Hipoglucemia; tumor fibroso solitario; Síndrome de Doege-Potter; Síndrome Paraneoplásico.

---

## LOM03.-HOMA-IR, OBESIDAD ABDOMINAL Y COLESTEROL NO HDL COMO PREDICTORES DE HIPOADIPONECTINEMIA EN PACIENTES CON SOBREPESO.

*Gestne Aure<sup>1</sup>, Mary Lares<sup>2,3</sup>, Fernando Carrera-Viñoles<sup>1</sup>, Sara Brito<sup>2</sup>, Berinna Briceño Diaz<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela. <sup>3</sup>Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Gestne Aure. **Email:** gestneure@gmail.com

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

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la relación de la circunferencia abdominal (CC), el índice de masa corporal (IMC), el colesterol no HDL y el HOMA- IR con los niveles séricos de adiponectina en pacientes con normopeso y sobrepeso que asistieron al Servicios de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo desde los meses de enero 2021 a julio 2022.

**Métodos:** Estudio descriptivo, correlacional y transversal. La muestra estuvo constituida por 80 participantes adultos, aparentemente sanos, con edades entre 18 y 65 años. Se determinó peso, talla, IMC, perfil lipídico, glucemia, insulina basal, adiponectina, HOMA -IR y se calculó el colesterol no HDL. Para el análisis de datos dos programadores de datos bioestadísticos fueron utilizados The jamovi project (2022) y jamovi (Version 2.3) [Computer Software] y para el análisis de fuerza de asociación para la predicción en estudios transversales se usó la plataforma R Core Team (2021).

**Resultados:** El HOMA-IR alto (RR: 1.96, IC95%:1.14-3.37), obesidad central (RR: 4.64, IC95%: 2.15-10.03) y colesterol no HDL alto (RR: 1,32, IC95%:1.07-1.62) se correlacionaron con bajos valores de adiponectinemia.

**Conclusión:** La hipoadiponectinemia está presente en pacientes con sobrepeso y se relaciona con aumento de la CC, con resistencia a la insulina por HOMA y aumento de colesterol no HDL, relacionando la disfunción del tejido adiposo con factores de riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Colesterol no-HDL, adiponectina, sobrepeso.

---

## LOM04.-INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON VALORES DE TRIGLICÉRIDOS POR ENCIMA DE 100 MG/DL.

*María Heredia<sup>1</sup>, Jorge Castro<sup>1</sup>, Sara Brito<sup>1</sup>, Mary Lares<sup>1,2</sup>, María Gabriela Alfonso<sup>1</sup>, Eimer Kinsley<sup>1</sup>, María Gabriela Mena<sup>1</sup>, Oswaldo Obregon<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Jorge Castro. **Email:** jcastroq@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la relación de triglicéridos basales con el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas.

**Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y transversal. A 30 pacientes posmenopáusicas, sin antecedentes de enfermedad cardiometabólica, se les determinaron parámetros antropométricos (peso, talla, IMC), perfil lipídico en ayunas (colesterol total, triglicéridos, cLDL y cHDL, por método enzimático colorimétrico), Apo B-100 (por inmunodifusión radial), índices matemáticos LDL/Apo B-100 y TG/cHDL y cálculo de colesterol no-HDL.

**Resultados:** Los promedio y desviación de las variables fueron: edad: 59±5 años con tiempo de posmenopausia: 8,77±3,92 años; IMC: 27,6±4,4 kg/m<sup>2</sup>; colesterol total: 194±36 mg/dl; triglicéridos: 85±35 mg/dl; cHDL: 33±8 mg/dl; cLDL: 144±33 mg/dl; no-HDL: 159±37 mg/dl; Apo B-100: 172±246 mg/dl; LDL/Apo B-100: 1,15±0,03 y TG/HDL: 4,46±1,28. Las pacientes se encontraron con sobrepeso, triglicéridos normales, colesterol total y LDL aumentado y el cHDL bajo. El LDL-C/Apo B-100-100, que se relaciona con el tamaño y densidad de cLDL,

estuvo por debajo de 1,3 indicando la presencia de partículas pequeñas-densas, mientras TG/cHDL, que se usa para estimar riesgo cardiovascular, estuvo por encima del corte establecido de 3,5.

**Conclusión:** Al relacionar los triglicéridos basales con LDL/Apo B-100 y TG/HDL, se observa que a partir del valor de triglicéridos de 100 mg/dL, se encuentra la presencia de partículas de lipoproteínas pequeñas-densas, y un alto riesgo cardiovascular, por lo que es necesario en mujeres posmenopáusicas el seguimiento a partir del valor de triglicéridos en 100 mg/dL ya que pudiera implicar el desarrollo de enfermedades cardiovascular, en esta población.

**Palabras clave:** Posmenopausia; triglicéridos; riesgo cardiovascular.

## NEUROENDOCRINOLOGÍA (NE)

### NE01. GLIOBLASTOMA MULTIFORME IDH + Y PitNET LACTOTRÓFO: UNA INUSUAL CO-OCURRENCIA, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

*Fernando Carrera-Viñoles, Daniel Santiago, Herman Scholtz, Carlos Hernández, Victoria Barriola, Paul Camperos.*

Grupo de Clínica de Tumores de Hipófisis, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

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

#### RESUMEN

**Objetivo:** El diagnóstico de neoplasias intracraneales múltiples requiere un alto índice de sospecha. Hasta la fecha, no se han identificado factores causales que expliquen la coexistencia de estos tumores cerebrales no relacionados. A pesar que los prolactinomas y los glioblastomas son las principales neoplasias primarias relacionadas a la estructura cerebral correspondiente (hipófisis en el caso de los prolactinomas y cerebro en el caso del glioblastoma) su co-ocurrencia ha sido reportada en apenas 3 casos en la literatura consultada.

**Caso Clínico:** Se presenta un paciente masculino de 45 años con los diagnósticos de glioblastoma multiforme (GBM) del tipo proneural tipo IV asociado a la mutación somática IDH1+ y un prolactinoma, con la mayor sobrevivencia reportada hasta la fecha (9 meses), pudiendo estar relacionado a la mutación IDH1+ que ha demostrado ser un factor independiente de mayor supervivencia general y la supervivencia libre de progresión más larga en pacientes con GBM en comparación con IDH1 de tipo salvaje. Otra de las particularidades de este caso, está en haber recibido el protocolo STUPP (dosis baja de Temozolamida como radiosensibilizador + radioterapia hipofraccionada) en combinación con Cabergolina.

**Conclusión:** Hasta la fecha se desconocen las vías fisiopatológicas que justifiquen esta correlación, pero la baja incidencia de este fenómeno podría plantear la posibilidad de un vínculo genético común con estos tumores no sindrómicos.

**Palabras clave:** Glioblastoma multiforme; prolactinoma; PitNET; tumores sincrónicos del SNC.

## PARATIROIDES Y HUESO (PH)

### PH01.-RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Jonathan Rafael Zambrano Barre, Yajaira Briceño, Roald Gómez Pérez.*

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

**Autor de correspondencia:** Jonathan Rafael Zambrano Barre. **Email:** jonathan\_03rafael@hotmail.com

#### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de raquitismo hipofosfatémico con hiperparatiroidismo secundario.

**Caso Clínico:** Se trata de lactante mayor femenina de 22 meses de edad quien es referida a nuestro servicio por presentar disminución en la ganancia de peso, retardo de crecimiento y retraso en el inicio de la marcha. Al examen físico se encontraba hemodinámicamente estable, fontanela anterior permeable, presencia de rosario raquítrico condrocotal, dolor, edema y deformidades en miembros superiores e inferiores que limitan su movimiento. Las pruebas de laboratorio muestran PTH: 296 pg/ml, Calcio sérico: 7,5 mg/dL, Fósforo: 2,0 mg/dL, Calcio Urinario 0,88 mg/kg/día, Fósforo Urinario 18,18 mg/kg/día, Fosfatasa alcalina: 198 U/L, Creatinina 0,89 mg/dL, Proteínas totales: 7,4 g/dL, Globulinas: 2,83 g/dL, Albúmina: 4,6 g/dL. Test de Cistina/Homocistina: negativo. Estudios por imagen demostraron disminución de la densidad ósea, bordes óseos ligeramente irregulares, ensanchamiento de la metáfisis distal de húmeros y ensanchamiento de metáfisis proximales en ambos fémures, además de un retraso de crecimiento leve con presencia de genus valgus. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico con hiperparatiroidismo secundario.

**Conclusión:** De acuerdo a los hallazgos clínicos y bioquímicos que presentaba la paciente se confirmó un caso de Raquitismo Hipofosfatémico con Hiperparatiroidismo Secundario; el fosfato oral combinado con análogos de vitamina D sigue siendo el tratamiento estándar. Es un desafío encontrar un equilibrio en el que el fosfato y el calcitriol traten adecuadamente el raquitismo sin causar hiperfunción paratiroidea, hipercalcemia e hipercalciuria.

**Palabras clave:** Raquitismo hipofosfatémico, hiperparatiroidismo, Hormona Paratiroidea, Vitamina D.

## SUPRARRENAL Y CORTICOSTEROIDES (SC)

### SC01.-CONDUCTA ANTE EL PACIENTE CON INCIDENTALOMA ADRENAL.

*Alejandra Rosales, Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek, Irene Stulin.*

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Alejandra Rosales. **Email:** abrt17@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Con el desarrollo de nuevas tecnologías en estudios de imagen, así como de su mayor uso, el hallazgo incidental de una masa de las glándulas suprarrenales ha incrementado. Presentamos un caso de incidentaloma adrenal abordando dos preguntas claves para su manejo: ¿es benigno o maligno? ¿es funcional?

**Caso Clínico:** Masculino de 54 años quien refiere lumbalgia izquierda, fiebre vespertina, diaforesis nocturna y pérdida de peso de un mes de evolución, motivo por el que acude a consulta donde indican tomografía abdominal evidenciando LOE suprarrenal izquierdo mayor de 10 cm. Refiere nefrectomía derecha hace 8 años por carcinoma renal de células claras. En el examen físico se evidencia ginecomastia bilateral y una masa de consistencia pétre a nivel de hipocondrio izquierdo palpable a 4 cm por debajo del reborde costal. Los exámenes hormonales y electrolitos fueron normales, descartando funcionalidad de la lesión. En la angiotomografía de abdomen se evidencia compromiso vascular, por lo que la resección quirúrgica está contraindicada. Se realiza biopsia adrenal percutánea eco guiada cuyo resultado es compatible con carcinoma de células claras renales, por lo que se concluye que la lesión suprarrenal es una metástasis del cáncer renal que tuvo hace 8 años.

**Conclusión:** Ante el hallazgo de un incidentaloma adrenal debemos realizar un protocolo completo de evaluación para establecer la naturaleza de la lesión y trabajar con equipo multidisciplinarios que incluya médicos radiólogos, urólogos y bioanalistas para un manejo efectivo del paciente.

**Palabras clave:** Incidentaloma adrenal; unidades Hounfield; feocromocitoma; hiperaldosteronismo; Cushing subclínico; metástasis adrenal.

---

## SC02.- TUMOR ADRENAL VIRILIZANTE. A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Alejandra Rosales, Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek, Irene Stulin.*

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Leidy Contreras. **Email:** leidyvy1478@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** El estudio del hiperandrogenismo en mujeres adultas consiste en la evaluación clínica, bioquímica e imagenológica con la finalidad de precisar el origen de la producción androgénica. El exceso de andrógenos puede deberse a diferentes patologías: síndrome de ovarios poliquísticos, tumores ováricos o tumores suprarrenales. Se reporta el caso de una paciente con un tumor adrenal virilizante.

**Caso Clínico:** Femenina de 29 años de edad quien desde hace 3 años presenta hirsutismo, alteraciones menstruales y pérdida de peso. Al examen físico se evidencia hirsutismo con 16 puntos en la escala Ferriman Gallaway, clítoromegalia con índice clitorideo de 96 mm. Los exámenes de laboratorio demostraron niveles elevados de testosterona total (6,67 ng/ml), androstenediona (10,10 ng/mL), DHEAS (6,10 ug/ml) y 17 OH Progesterona (10,90 ng/ml). La tomografía de abdomen con contraste reportó LOE en glándula suprarrenal derecha redondeada, bien delimitada, hiperdensa, de 5,5 x 4,2 cm de 55 UH. A la paciente se le realizó adrenalectomía derecha por laparoscopia, sin complicaciones. Los tumores suprarrenales productores de andrógenos son poco frecuentes por lo que traemos este caso a presentación.

**Conclusión:** Ante la presencia de hirsutismo y virilización con niveles muy elevados de testosterona, androstenediona y DHEAS, y TAC de abdomen con tumor suprarrenal >10 UH, se debe descartar malignidad; el tratamiento debe ser quirúrgico siempre que no existan contraindicaciones para el mismo.

**Palabras clave:** Tumor adrenal virilizante; hirsutismo; hiperandrogenismo; exceso de andrógenos; testosterona.

---

## **SC03.-SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2. REPORTE DE UN CASO.**

*Diana Anchundia M, Carlos Cedeño, Sara Brito, María Mena.*

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

**Autor de correspondencia:** Carlos Cedeño. **Email:** cedenin\_16@hotmail.com

### **RESUMEN**

**Objetivo:** El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA 2) se define por la presencia de la enfermedad de Addison (EA) asociada con enfermedad tiroidea y/o diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). El objetivo fue considerar el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria (IAP) en pacientes que presenten colapso inexplicable, hipotensión, vómitos o diarrea, hiperpigmentación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis e hipoglucemia, manifestaciones que aumentan la sospecha clínica de IAP.

**Caso Clínico:** Se trata de paciente femenino de 52 años de edad, antecedente de enfermedad tiroidea autoinmune, hipertiroidismo primario con bocio nodular con posterior hipotiroidismo, que acudió al servicio de emergencia por vómitos, polaquiuria, lipotimia, debilidad generalizada. Al examen físico presenta hiperpigmentación cutánea. No tenía leucocitosis, anemia o hipoglucemia. Presentó hiponatremia e hiperpotasemia. Cortisol sérico <0,005 ug/dl (3,7-19,4), ACTH 46 pg/mL (4,7-48,8). BK de esputo para TB negativo, tomografía computarizada suprarrenal sin infiltraciones, hemorragia o masas. Paciente inició tratamiento con prednisona y fludrocortisona con buena respuesta clínica.

**Conclusión:** La prevalencia del SPA 2 se aproxima de 1:20.000 habitantes en los Estados Unidos. El SPA 2 muestra un predominio femenino en edad adulta, es diagnosticada en mayores de 20 años con un pico de manifestación clínica entre 4ª y 5ª década de vida dependiendo de la combinación de las diversas endocrinopatías autoinmune. Este reporte de caso ayuda a alertar sobre una entidad rara (ED), con una presentación clínica poco específica, que requiere un alto grado de sospecha para llegar a un pronto diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Poliglandular, insuficiencia adrenal, enfermedad de Adisson, hipotiroidismo.

---

## **SC04.- HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO.**

*Liliana Fung, Alexandra Toledo, Greisy Zambrano, Evelyn Hernández.*

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Alexandra Toledo. **Email:** alexandratoledo@gmail.com

**Trabajo ganador del Premio Nacional "Mejor Caso Clínico".**

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer las pautas actuales sobre diagnóstico y manejo del aldosteronismo primario (AP) a través de la presentación de un caso clínico, dado el amplio espectro clínico que abarca esta entidad hoy día, desde el AP subclínico hasta la enfermedad manifiesta con mayor severidad.

**Caso Clínico:** Femenina de 39 años de edad, médico de profesión, quien inició enfermedad actual a los 19 años caracterizada por cefalea occipital asociada a cifras de hipertensión arterial (HTA), indican tratamiento que cumple irregularmente. A la edad de 24 años acude a la emergencia con crisis hipertensiva y a la edad de 32 años necesita de 3 medicamentos antihipertensivos incluido un diurético con los cuales no logra el control y refieren a la consulta de Endocrinología. Presenta antecedentes familiares por línea paterna de HTA y enfermedad cardiovascular en menores de 40 años. En su valoración endocrinológica inicial presentó criterios de síndrome metabólico y muestra cambios estructurales en el ventrículo izquierdo. Se decide iniciar algoritmo diagnóstico para confirmar aldosteronismo primario siguiendo los pasos de screening, pruebas confirmatorias y pruebas de localización. La paciente presenta AP con aumento de la producción de la aldosterona bilateral; tuvo respuesta satisfactoria al tratamiento con antagonistas del receptor mineralocorticoide.

**Conclusión:** La prevalencia del AP es más alta de lo que se registraba hace dos décadas, por tanto, es un diagnóstico que debe considerarse sobre todo en pacientes jóvenes con HTA desde Estadio II a refractaria, con o sin hipokalemia; la clasificación adecuada del AP llevará al tratamiento ideal en cada caso.

**Palabras clave:** Aldosteronismo primario; hiperaldosteronismo; hipertensión de causa endocrina; hipokalemia.

## TIROIDES (T)

### **T01.-MUTACIÓN NOSENSE DE ESCLEROSIS TUBEROSA TIPO 1 EN PACIENTE CON CARCINOMA DE TIROIDES SIMILAR A CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CROMÓFOBAS Y CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA: “UNA FACOMATOSIS NO TAN RARA ASOCIADA A CÁNCER DE TIROIDES”.**

*Fernando Carrera-Viñoles, Daniel Santiago, Aisa Manzo, María Isabel Agostini.*

Grupo de Clínica de Tiroides, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

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

## RESUMEN

**Objetivo:** Las facomatosis son un grupo de enfermedades sistémicas ligadas a la disemбриogénesis ectodérmica de presentación muy rara, donde está incluida la Esclerosis Tuberosa Sistémica (TSC), un trastorno autosómico dominante causado por variaciones patogénicas en el gen TSC1 o TSC2. Se presenta un caso al respecto.

**Caso Clínico:** Se describe el quinto caso hasta la fecha de CRETHCA, en esta oportunidad asociado a un carcinoma ductal infiltrante de mama sincrónico, con enfermedad metastásica extensa, iodorefactariadad demostrada y desdiferenciación metabólica que ameritó inicio de inmunoterapia con sorafenib con poca tolerancia al fármaco y progresión estructural. Ameritó inmunoterapia dirigida con lenvatinib.

**Conclusión:** La prevalencia de TSC se estima entre 1/6800 y 1/15 000 y la incidencia se estima en casi 1:6000-10 000 nacidos vivos, actualmente es controversial afirmar que la esclerosis tuberosa está relacionada con la aparición de neoplasias malignas, pero especialmente se ha demostrado una asociación clara con carcinoma renal cromóforo, cáncer de tiroides y cáncer de mama. En 2017 se informaron los primeros casos de una nueva variante en cáncer diferenciado de tiroides similar al carcinoma renal cromóforo (CRETHCA) que en su mayoría ha estado relacionado a la mutación del gen TSC1/2 de la esclerosis tuberosa. Si bien es cierto que la asociación entre tumores endocrinos y mutaciones asociadas a la esclerosis tuberosa sigue siendo controversial, sus implicaciones clínicas están por aclararse en vista de la elevada heterogeneidad en la forma de presentación, comportamiento clínico y desenlace final de esta variante.

**Palabras clave:** CRETHA; carcinoma renal cromóforo; esclerosis tuberosa; facomatosis.

---

## T02.-CORRELACIÓN ENTRE ECOGRAFÍA, CITOLOGÍA Y AFIRMA® EN PACIENTES CON NÓDULOS TIROIDEOS.

*Zully Andreína Réquíz<sup>1</sup>, María Isabel Agostini<sup>1</sup>, Victoria Barriola<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, CMDLT, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Zully Andreina Réquíz. **Email:** andrerequiz@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** La patología nodular tiroidea tiene una prevalencia de 3 a 8%, y hasta 60% en autopsias, con únicamente 5% de nódulos malignos. El ultrasonido tiroideo se utiliza para caracterizar los nódulos y estimar el riesgo de malignidad utilizando ACR TIRADS, para decidir la realización de PAAF, pero un resultado citológico indeterminado (Clasificación Bethesda III y IV), ocurre en el 30% de los casos, con una expectativa de malignidad de 10 a 40%. Se ha demostrado que el estudio molecular de nódulos tiroideos con citología indeterminada, aumenta la precisión diagnóstica y reduce la tasa de tiroidectomías con fines diagnósticos, que resultan innecesarias.

**Caso Clínico:** Se presentan 4 casos de nuestro servicio 2 mujeres y 2 hombres, todos con hallazgos ecográficos en categoría 3 o 4 de TIRADS y con citologías indeterminadas por Bethesda (II o IV), a los cuales se les realizó prueba molecular Afirma®. El resultado en el 50% (2 pacientes) fue sospechoso para malignidad, ninguno de los cuales detectó la presencia de mutación BRAF, y se demostró la presencia de DICER1 en 1 paciente.

**Conclusión:** Los 4 pacientes de estudio se mantienen en observación con seguimiento periódico por nuestro servicio, sin cambios imagenológicos entre 6 y 28 meses de seguimiento realizado hasta la fecha, evitando así, cirugías innecesarias y tratamiento sustitutivo en pacientes con tiroidectomía total.

**Palabras clave:** AFIRMA; nódulos tiroideos; paneles genéticos tiroideos; citología indeterminada de tiroides.

---

## T03.-TIROIDITIS AGUDA POR NOCARDIOSIS DISEMINADA.

*Ana Cristina Haiek<sup>1</sup>, Julio César Moreno<sup>2</sup>, María Gabriela Troncone<sup>1</sup>, Ricardo Mendoza<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

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

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir las implicaciones clínicas y el tratamiento de tiroiditis aguda por nocardiosis diseminada, enfermedad infecciosa que ocurre en pacientes inmunocomprometidos. La afección tiroidea se ha reportado sólo en 11 casos de la literatura.

**Caso Clínico:** Masculino de 25 años presenta desde hace tres meses tos, fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso y aumento de volumen en región anterior del cuello. Es diagnosticado con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) e inicia terapia antiretroviral; por persistir sintomatología es ingresado para su estudio. Paciente caquético con palidez cutáneo mucosa y nódulos indurados, eritematosos en cuero cabelludo, tiroides visible a expensas del lóbulo tiroideo derecho, aumentada de consistencia, superficie irregular, no dolorosa, ruidos respiratorios disminuidos en base derecha. Los exámenes de laboratorio evidencian leucocitosis, neutrofilia, anemia severa y conteo bajo de CD4. La radiografía de tórax muestra un patrón reticulonodular bilateral, el ultrasonido tiroideo reporta lóbulo tiroideo derecho ocupado en su totalidad por imagen heterogénea hipoecoica, con vascularidad central y periférica que irrumpe cápsula e infiltra plano muscular adyacente. La PCR de esputo identifica *Nocardia farcinica*, se inicia tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol evidenciando franca mejoría clínica.

**Conclusión:** La *Nocardia farcinica* debe tenerse en cuenta en pacientes inmunocomprometidos que se presenten con infección pulmonar acompañada de abscesos en tejidos blando o afección del sistema nervioso central. La tiroiditis aguda por nocardiosis puede cursar de forma crónica o indolente por lo que se recomienda buscar activamente la localización tiroidea en casos de nocardiosis diseminada.

**Palabras clave:** Inmunocompromiso; sida; tiroiditis aguda; nocardia; nocardia farcinica.

---

## T04.-HIPOTIROIDISMO PERSISTENTE EN PACIENTES CON SÍNDROME POST COVID 19.

*María del Valle Ortiz.*

Consulta de Endocrinología del Ambulatorio José María Vargas, Salud Baruta, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** María del Valle Ortiz. **Email:** mariadelvalle.lafaca@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** La tiroiditis sub aguda se caracteriza por inflamación dolorosa de la glándula, debido a una infección viral de las vías aéreas superiores, los patógenos más comunes son influenza, adenovirus, y más recientemente Covid 19. Se caracteriza por hipertiroidismo transitorio, seguido de hipotiroidismo y recuperación de la función tiroidea normal. La presencia del receptor de ACE2 en la glándula permite no solo la entrada del virus Covid, sino también cambios autoinmunes que permiten el desarrollo de hipotiroidismo. El objetivo de este trabajo es demostrar la presencia de hipotiroidismo en el Síndrome Post Covid 19.

**Métodos:** Se revisaron 336 historias de pacientes que acudieron a la consulta de Endocrinología del Ambulatorio José María Vargas de Salud Baruta, entre junio 2021 y junio 2022. Se encontraron 40 pacientes con signos,

síntomas y alteración del perfil tiroideo sugestivos de hipotiroidismo, y antecedente de síndrome viral por Covid 19. De estos, 15 presentaron tiroiditis sub aguda y 25 tenían antecedente de patología tiroidea.

**Conclusión:** A pesar de que la función tiroidea no es evaluada de rutina en el síndrome post Covid, hay data suficiente que demuestra que se observa alteración de la función tiroidea, por lo que el eje hipotálamo, hipófisis tiroides debe ser evaluado en pacientes con antecedentes de Covid 19.

**Palabras clave:** Tiroiditis; hipotiroidismo; autoinmunidad; síndrome post Covid.

# Índice acumulado 2022

**Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(1):1-66.**

## **CONTENIDO:**

### **Editorial**

OSTEOPOROSIS PANDEMIA DEL SIGLO XXI. INCERTIDUMBRE EN LA ERA DEL COVID-19.  
Lilia R. Uzategui Osorio. Pág: 5-8.

### **Revisiones**

MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES.  
Ana Cristina Haiek Diez, Ligia Dayoub, Irene Stulin. Pág: 9-18.

VITAMINA D, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS.

Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 19-25.

### **Originales**

PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES DEL ÁREA DE EMERGENCIA DE ADULTOS DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

Adriana B. Plaza A., Leidy Adriana Altamiranda Pérez, Juan Leonardo Marquez. Pág: 26-38.

RIESGO DE COMORBILIDADES METABÓLICAS, INFLAMATORIAS Y CARDIOVASCULARES EN SOBREPESO Y OBESIDAD.

Freddy Febres Balestrini, Anselmo Palacios Torres, José M Pereira, María A Tamayo, Eduardo Arias Rodríguez, Juan Colán Párraga. Pág: 39-52.

### **Casos Clínicos**

TIROIDITIS DE RIEDEL: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Vicente Román, Marly Vielma. Pág: 53-58.

TEJIDO TIROIDEO ECTÓPICO EN LA GLÁNDULA SUPRARRENAL.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 59-64.

---

**Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 67-127.**

## **CONTENIDO:**

### **Editorial**

10 DE JULIO DÍA DEL ENDOCRINÓLOGO VENEZOLANO.  
Orleans Adrian Garbi. Pág: 69.

### **Revisión**

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA.

Lidia Espinales-Casanova, Isaac Toapanta-Pullutasig, Ronny Richard Mera-Flores, Irina Patricia Mera-Flores, Jefferson Andrés Sanchez-Medranda. Pág: 70-80.

### **Originales**

ENFERMEDAD PERIODONTAL: ASOCIACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y COMORBILIDADES INFLAMATORIAS, METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES.

Freddy Febres, Anselmo Palacios, Fernando Sanz, María I. Crespo, Gabriel Linares, María A. Tamayo, Eduardo Arias y Juan Colán. Pág: 81-96.

CONCORDANCIA ENTRE LA MADURACIÓN SEXUAL DETERMINADA CLÍNICAMENTE Y POR AUTOPERCEPCIÓN EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES.

Nolis Camacho-Camargo, Nathaly Gómez, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, José Luis Martínez, Rosybell Fernández, Sofía Alvarado. Pág: 97-106.

### **Casos Clínicos**

DEFICIENCIA DE LA ENZIMA 17ALFA-HIDROXILASA CON HIPERALDOSTERONISMO.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 107-112.

COEXISTENCIA DE CRANEOFARINGIOMA Y MENINGIOMA.

Jaime Krivoy, Irene Stulin, Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek. Pág: 113-119.

SÍNDROME DE MARINE-LENHART.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 120-125.

## **Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 128-205**

### **CONTENIDO:**

#### **Editorial**

AYUNO INTERMITENTE: MODA O CIENCIA.

Marcos M. Lima-Martínez. Pág: 130-131.

#### **Revisión**

INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA.

Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil. Pág: 132-142.

#### **Originales**

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

Sheila Sieveret, Roald Gómez-Pérez, Alba Salas Paredes, José León Tapia González, Mariela Paoli. Pág: 143-157.

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL BAJO TERAPIA CON INSULINA VERSUS METFORMINA: UNA REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA.

Isabel Bastos, Vânia de Oliveira, Flávia Gonçalves, Ângela Sousa Silva, Miguel Saraiva, Maria Tarrío. Pág: 158-172.

#### **Caso Clínico**

TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY DEBIDO A DEFICIENCIA DE LA 5A-REDUCTASA.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 173-177.

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO SECUNDARIO A TUMOR CARCINOIDE TÍMICO.

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 178-184.

**Resúmenes presentados en el XVIII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dr. Franklyn Ablan Candia”. Caracas, septiembre 2022. Pág: 185-201.**

**Índice acumulado. Pág: 202-203.**

# 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. Si la publicación tiene el identificador digital DOI, se debe agregar en la referencia.

## PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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