

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

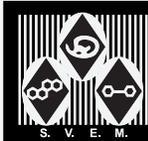
Volumen 18 número 1: Enero-Abril 2020 ISSN:1690-3110



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

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

Dra. Joalice Villalobos. *Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas La Sagrada Familia, Maracaibo-Venezuela*

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

EDITORES EMÉRITOS

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

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

COMITÉ DE APOYO

Dr. Juan Pablo González. *Clínica de Estudios 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. Sonia Tucci. *Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.*

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

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

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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2018-2021.

PRESIDENTE:

Ingrid Yépez.

VICEPRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

SECRETARIO:

Roald Gómez.

TESORERO:

Tulio López.

1er. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

2do. VOCAL:

Henry Marcano.

3er. VOCAL:

Gerardo Rojas.

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:** Trimestral
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:** Bs. 3.600.000 o \$ 20
Precio anual institucional: Bs. 2.700.000 o \$ 15

EDICIÓN **Diagramación y montaje:** Lic. Susana Morales Alcoreza
Correo electrónico: susanalconeza@gmail.com

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

Contenido

Editorial

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: ENEMIGOS O AMIGOS EN PACIENTES CON COVID-19 1

Maite A. González F.

Original

ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ESTIMADORES DE ADIPOSIDAD Y SU RELACIÓN CON GLUCEMIA ALTERADA EN AYUNAS 4

Gustavo Hernández Sandoval, Dayana Coromoto Machado

ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES DE RATAS BIOU: WISTAR EXPUESTAS A MALATIÓN 18

Seilee Hung Huang, Mariela Paoli, Jesianna Zabala Vilchez, Belkis Quiñones, Pierina Petrosino, Rosa Virginia Mendoza

Casos Clínicos

TUMOR CARCINOIDE DE OVARIO CON COMPROMISO CARDIACO 33

Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES 40

Contents

Editorial

- RENINE-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS: ENEMIES OR FRIENDS IN PATIENTS WITH COVID-19** 1
Maite A. González F.

Original

- ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ESTIMADORES DE ADIPOSIDAD Y SU RELACIÓN CON GLUCEMIA ALTERADA EN AYUNAS** 4
Rocío Gustavo Hernández Sandoval, Dayana Coromoto Machado

- ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES DE RATAS BIOU: WISTAR EXPUESTAS A MALATIÓN** 18
Seilee Hung Huang, Mariela Paoli, Jesianna Zabala Vilchez, Belkis Quiñones, Pierina Petrosino, Rosa Virginia Mendoza

Clinical Cases

- CARCINOID TUMOR OF OVARY WITH CARDIAC ENGAGEMENT** 33
Angela Valencia-West, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

INSTRUCTIONS TO AUTHORS 40

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: ENEMIGOS O AMIGOS EN PACIENTES CON COVID-19

Dra. Maite A. González F.

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P”, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(1): 1-3

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de la República Popular China, comunicaron a la OMS varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, una ciudad situada en la provincia china de Hubei. Una semana más tarde confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2. Al igual que otros de la familia de los coronavirus, este virus causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio (SDRA), shock séptico y fallo multiorgánico.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón¹. La función de la ACE2 es transformar la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos

vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo²⁻⁵. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados, los cuales se han correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus⁶. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003.

Dado el mecanismo de infección del SARS-Cov-2 anteriormente expuesto, al inicio de la pandemia se planteó la siguiente interrogante: Deben los pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) suspender la medicación?

En marzo del 2020 la Sociedad Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología, la Sociedad Europea de Cardiología y otras numerosas

Artículo recibido en: Abril 2020. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2020.
Dirigir correspondencia a: Maite González. Email: alemai1205@gmail.com

sociedades científicas del mundo, incluyendo la Sociedad Venezolana de Cardiología, se pronunciaron y advirtieron que ante la no existencia de evidencia científica en humanos que demuestre que en efecto se produce una sobreexpresión de la ECA 2 en pacientes que reciben IECA o ARA-II, y dado que los datos son insuficientes para trasladar lo observado en animales a humanos, se debían mantener dichos medicamentos en pacientes con hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad cardíaca isquémica. Incluso plantearon que la suspensión de este grupo farmacológico en pacientes en insuficiencia cardíaca o con infarto del miocardio podía resultar en inestabilidad clínica y en la ocurrencia de eventos adversos severos⁷⁻⁹

Por otra parte, el primer análisis sobre las características clínicas de los pacientes, llevado a cabo en China, mostró que la HTA, la Diabetes Mellitus (DM) y la enfermedad cardiovascular (ECV) tenían una alta prevalencia en pacientes con infección por SARS-Cov-2, siendo estos factores de riesgo más prevalentes entre los pacientes que eran admitidos a las Unidades de Cuidado Intensivo, que requerían ventilación mecánica o fallecían¹⁰. La sólida evidencia disponible hasta la fecha sobre el impacto en reducción de mortalidad CV que tiene el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) confirma que los IECAS, ARA II y antagonistas mineralocorticoideos juegan un papel fundamental en la terapéutica CV; el suspender estos medicamentos plantea un riesgo elevado de deterioro de la función cardíaca en pacientes en IC y post-IM, de falta de control de la tensión arterial y mayor deterioro de la función renal en el paciente con nefropatía diabética, escenario que hace a este grupo de pacientes más vulnerables a las posibles complicaciones por la infección con SARS-Cov-2.

Ahora bien, existe otro escenario en los casos graves de COVID-19, se han observado mayores niveles de Angiotensina II, lo que puede estar en relación con la inhibición por parte del virus de la ACE2⁶. Este efecto ya observado en otras infecciones que usan el mismo receptor, como el

SARS-CoV en 2003¹¹ sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar favorable en los casos graves de COVID-19. Esto plantea que los IECA y los ARA II pueden ser realmente beneficiosos en pacientes con infección por COVID-19 al reducir el riesgo o la gravedad de la neumonía viral, y algunos autores incluso sugieren que estos medicamentos pueden tener potencial como tratamiento para pacientes con la infección.

Al día de hoy, dos trabajos recientemente publicados demostraron: el primero, un estudio observacional en pacientes con COVID-19, que la presencia de enfermedad cardiovascular está asociada a un riesgo mayor de mortalidad intrahospitalaria, y no observaron mayor riesgo de complicaciones en pacientes que consumían bloqueadores del SRAA¹²; y el segundo, un estudio caso-control llevado a cabo en Lombardía, Italia, donde se encontró que el uso de IECAS y ARA II fue más frecuente entre pacientes con COVID-19 que en los pacientes controles, debido a su mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, sin que los bloqueadores del SRAA influyeran o le confirieran mayor riesgo de evolución adversa¹³.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico aleatorizado de fase 2, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con Losartán en pacientes con COVID-19, ambulatorios¹⁴ y hospitalizados¹⁵ que proporcionará información adicional y nos permitirá aclarar el verdadero papel de los ARA II en los pacientes con infección por SARS-Cov2.

En conclusión, con base a los datos disponibles actualmente y en vista de la evidencia abrumadora de reducción de la mortalidad en la enfermedad cardiovascular, la terapia con IECAS y ARA II debe mantenerse o iniciarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión o infarto de miocardio de acuerdo con las pautas actuales, independientemente de la infección por SARSCoV2. La retirada de la inhibición del SRAA o el cambio preventivo no parece recomendable, ya que incluso podría aumentar la mortalidad cardiovascular en pacientes críticos con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) Is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012;2012:256294.
2. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol* 2008;93:613-621.
3. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res* 2008;103:1197-1199.
4. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, Scholey JW, Penninger JM, Oudit GY. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2009;2:446-455.
5. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-116.
6. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
7. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebocontrolled study of quinapril. *J Am CollCardiol* 1993;22:1557-1663.
8. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73.
9. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
11. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-879.
12. Mehra M, Desai S, Kuy S, Henry T, Patel A. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
13. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
14. Losartan for patients with COVID-19 Not Requiring Hospitalization [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04311177)
15. Losartan for patients with COVID-19 Requiring Hospitalization [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04312009)

ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ESTIMADORES DE ADIPOSIDAD Y SU RELACIÓN CON GLUCEMIA ALTERADA EN AYUNAS

Gustavo Hernández Sandoval¹, Dayana Coromoto Machado²

¹Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (UDEM), La Sagrada Familia, Maracaibo, Zulia, Venezuela. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital del Instituto Venezolano del Seguro Social “Dr. Manuel Noriega Trigo”, San Francisco, Zulia, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(1): 4-17

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre índices antropométricos estimadores de adiposidad y glucemia alterada en ayunas (GAA).

Métodos: Estudio de tipo observacional, correlacional y de corte transversal con pacientes captados en la consulta de Alto Riesgo Metabólico y Estados Pre-Mórbidos del Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo, Estado Zulia, Venezuela, así como los asistentes a las actividades de tamizaje. Se midieron las variables antropométricas peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CCi), circunferencia de cadera (CCa), índice cintura/cadera (ICC), índice cintura/altura (ICA) e índice adipositario visceral (IAV). Se determinaron los niveles séricos de glucosa en ayunas y perfil lipídico. El análisis estadístico de tipo correlación se realizó a través de modelos tipo curva ROC y área bajo la curva (ABC).

Resultados: Se encontró una prevalencia de sobrepeso de 35% y obesidad 54%, el fenotipo de obesidad androide correspondió al 63,75%. El 36,25% de la muestra presentó GAA. El único índice antropométrico relacionado con GAA fue el IAV con una sensibilidad y especificidad cercanas al 80% en detectar GAA.

Conclusión: El IAV es una herramienta útil en la detección de anomalías metabólicas asociadas a la obesidad.

Palabras Clave: Obesidad; índices antropométricos; glucemia alterada en ayunas.

ANTHROPOMETRIC INDICES ESTIMATORS OF ADIPOSITY AND ITS RELATIONSHIP WITH ALTERED GLYCEMIA IN FASTING

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between anthropometric indicators of adiposity and impaired fasting glucose (IFG).

Methods: Observational, correlational and cross-sectional study with patients recruited in the High Metabolic Risk Consulting and Pre-morbid States at the Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo, Zulia State, Venezuela, as well as those attending the screening activities. Anthropometric variables weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HR), waist to hip ratio (WHR), waist to height ratio (WHtR) and visceral adiposity index (VAI) were measured. Serum fasting glucose and lipid profile were determined. The statistical correlation analysis was done using models type ROC curve and area under the curve (AUC).

Results: The prevalence of overweight was 35% and obesity 54%, android obesity phenotype corresponded to

Artículo recibido en: Abril 2019. Aceptado para publicación en: Diciembre 2019

Dirigir correspondencia a: Gustavo Hernández. Email: docgusty69@gmail.com

63.75%. The 36.25% of the sample presented IFG. The only anthropometric index that was associated with IFG was VAI with a sensitivity and specificity close to 80% to detect IFG.

Conclusion: The VAI is a useful tool in detecting metabolic abnormalities associated with obesity.

Keywords: Obesity; anthropometric indicators; impaired fasting glucose.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública, con una prevalencia que se ha incrementado a nivel mundial. Datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) demuestran que la prevalencia global prácticamente se ha duplicado entre los años 1980 y 2008, actualmente se considera que más del 10% de los adultos mayores de 20 años son obesos y las proyecciones futuras basadas en las tendencias actuales estiman que para el año 2030 existirán aproximadamente 200 millones más de obesos¹. En el caso concreto de Latinoamérica, las perspectivas de la OMS apuntan a que seis de los países con mayor obesidad en el mundo entre la población mayor de 18 años, serán latinoamericanos: Venezuela, Guatemala, Uruguay, Costa Rica, República Dominicana y México². En Venezuela resultados preliminares del estudio EVESCAM (2017) revelaron que 1 de cada 4 Venezolanos son obesos (24,4% de la población), con ciertas diferencias regionales³.

La importancia del estudio y caracterización de la obesidad es el hecho de que la literatura ha demostrado la asociación entre ésta y la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, incrementando así la morbimortalidad en la población general. Estas enfermedades y otras alteraciones incluidas en el síndrome metabólico están asociadas con el fenómeno de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora y posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)².

Dentro de las herramientas de las que disponemos en la práctica clínica diaria para evaluar el estado

ponderal, el índice de masa corporal (IMC) es el más utilizado, propuesto por Quetelet, el cual clasifica al paciente obeso como aquél con un IMC igual o mayor a 30 Kg/m², con el gran inconveniente de que no permite discriminar entre masa magra y masa grasa⁴, de acuerdo a lo establecido por la OMS. Se ha estimado un aumento medio del índice de masa corporal (IMC) de 0,4 kg/m² por década en los últimos 30 años. En el mundo, de acuerdo al Global Burden of Disease Study, la proporción de adultos con un IMC de 25 kg/m² o más ha aumentado entre 1980 y 2013 del 29 al 37% en varones, y del 30 al 38% en mujeres⁵.

Sin embargo, el IMC infravalora la prevalencia de sobrepeso y obesidad cuando se estima la adiposidad corporal total⁶. El aumento de la grasa intraabdominal o visceral se relaciona mejor con el desarrollo de diabetes y de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular⁷, es por ello que se han venido utilizado otras herramientas de evaluación como el perímetro de la cintura, que es una medida sencilla que predice la grasa visceral, así como sus cambios con la pérdida de peso. Se ha demostrado que es un marcador independiente del IMC y de otros factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedades cardiovasculares; además, se ha visto que esta asociación es más precisa que con el índice cintura/cadera⁸. Esta relación entre el perímetro de cintura y el desarrollo de comorbilidades, se ha observado incluso en pacientes no obesos, lo que refuerza la importancia de su medición en la práctica clínica.

Además de estos índices antropométricos comúnmente usados, han surgido nuevos indicadores de adiposidad, propuestos y ensayados

en diferentes poblaciones. Entre ellos se encuentra el índice de adiposidad visceral (IAV) propuesto por Amato y sus colegas⁹. El IAV es género-específico, diseñado para la medición de forma indirecta de la grasa visceral y la disfunción de dicho tejido. Es calculado a partir de la circunferencia de cintura, índice de masa corporal, niveles séricos de triacilglicéridos y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C). Se demostró que el IAV guarda una alta correlación con los depósitos de grasa visceral medidos por RMN. El IAV combina tanto parámetros antropométricos como parámetros metabólicos para evaluar la grasa corporal, lo cual pudiera reflejar la disfunción del tejido graso visceral en mejor proporción comparado con otros indicadores. En los últimos años han sido reportadas más de 30 publicaciones, en las cuales se evaluó la capacidad del IAV para expresar la "disfunción del tejido adiposo" y el riesgo cardiometabólico asociado¹⁰. Destaca una investigación reciente en población coreana en donde se observó riesgo directo de desarrollar alteraciones metabólicas con el aumento proporcional del IAV siendo incluso superior a lo observado para otros indicadores clásicos¹¹.

En el contexto de resistencia a la insulina, en el año 1997, la American Diabetes Association (ADA) y posteriormente, en 1999, la OMS, introdujeron dentro de las alteraciones de los carbohidratos, la categoría de Glucemia Alterada en Ayunas (GAA), y la definieron como aquella en la cual los valores de glucemia en ayunas son ≥ 100 y < 126 mg/dL ($\geq 6,1$ y $< 7,0$ mmol/l). Fundamentaron su creación en la necesidad de disponer de una prueba diagnóstica predictiva de desarrollo de diabetes y su utilización en sujetos en riesgo (sobrepeso y obesidad entre otros), con capacidad similar a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (glucemia determinada dos horas después de la administración de 75 g de glucosa)¹². La presencia de GAA predice eficazmente las características fisiopatológicas de la DM clínica, la ya mencionada resistencia a la insulina y el deterioro progresivo de la función beta pancreática^{12,13}.

No todo paciente obeso desarrolla el fenómeno de resistencia a la insulina y posteriormente

diabetes¹⁴, este hecho habla de la heterogeneidad de la obesidad; para explicar ésta incongruencia se ha propuesto como responsable la adiposidad visceral (obesidad visceral) la cual ha sido asociada con un riesgo incrementado de anormalidades metabólicas, aterogénicas, protrombóticas e inflamatorias, incrementando de esta forma el riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁵.

En base a lo anteriormente expuesto, y considerando que según los resultados preliminares del citado estudio EVESCAM, así como de investigaciones previas, el estado Zulia es la región venezolana con mayor prevalencia de obesidad y sus complicaciones cardiovasculares y metabólicas asociadas^{3,15-16}, existe la necesidad de técnicas sencillas que permitan la discriminación de la distribución grasa e identificación de grasa visceral. Aunque el IAV ha sido propuesto como un indicador útil de la cantidad de grasa visceral, su eficacia en predecir riesgo para el desarrollo de diabetes y/o GAA necesita ser confirmado. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar la relación entre índices antropométricos estimadores de adiposidad y glucemia alterada en ayunas (GAA) en los pacientes de la consulta de alto riesgo metabólico y estados pre mórbidos (ARMEP) del Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo, en la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal y correlacional, en el Hospital "Dr. Manuel Noriega-Trigo" del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) en San Francisco, Estado Zulia, Venezuela, desde Enero de 2015 a Septiembre de 2015.

Sujetos

La población estuvo conformada por todos los asistentes a la consulta de Alto Riesgo Metabólico y Estados Pre-mórbidos (ARMEP) y a las actividades de tamizaje desarrolladas por la unidad. El muestreo fue de tipo intencional no probabilístico. La población fue de 144 sujetos a

los cuales se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron sujetos de ambos sexos, sin distinción racial, con edades comprendidas entre 18 y 75 años de edad, aparentemente sanos, que se encontraron en ayunas de aproximadamente 8 a 12 horas al momento del abordaje. Se excluyeron pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus según criterios de la ADA¹², o que estaban bajo medicación con hipoglucemiantes orales por cualquier causa, obesos mórbidos según IMC (≥ 40 kg/m²), así como también pacientes con dislipidemias familiares o bajo tratamiento hipolipemiente, y por último gestantes. La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (recomendaciones éticas de Helsinki)¹⁷. Fue aprobada por el Comité de Ética Institucional y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes de la consulta.

Procedimiento

Los datos necesarios para el estudio fueron adquiridos a través de información recolectada por un entrevistador entrenado usando una historia clínica pre elaborada, cuyos ítems incluyeron datos personales (nombres y apellidos, edad, sexo, dirección, cédula de identidad, número de contacto y correo electrónico), así como preguntas rápidas y concisas, respondiendo solo “sí” o “no” sobre la presencia de factores de riesgos asociados: historia familiar de diabetes, medicación en uso, hábito tabáquico, consumo de bebidas alcohólicas y actividad física.

Se clasificó como fumador aquel participante que fumara para el momento de la evaluación o que haya abandonado el hábito dentro de los cinco años previos a ésta¹⁸; como actividad física regular si el participante realizaba como mínimo 30 minutos de caminata por lo menos 5 días a la semana¹⁹; el consumo de bebidas alcohólicas se determinó mediante la fórmula que consiste en multiplicar la cantidad de bebida consumida en mililitros por la graduación alcohólica de la bebida y por 0,8, y éste resultado dividido entre 1; se consideró que consumía bebidas alcohólicas

si el participante ingería más de 30 unidades por semana; 1 unidad equivale a 60 mL de una bebida de 40° de alcohol²⁰.

El peso se midió con la menor cantidad de ropa posible, sin calzado, usando básculas previamente calibradas (Health Meter) precisión= 0,1 gr. La talla se obtuvo en posición erguida, sin calzado usando el estadiómetro adaptado a la báscula (precisión= 1mm), se hizo énfasis en el correcto alineamiento de hombros. A partir de los datos de peso y talla, se calculó el IMC, mediante la fórmula: peso/talla² (kg/m²). Se consideraron con exceso de peso, los pacientes que presentaron sobrepeso (IMC entre 25 y 29 kg/m²) y aquellos con obesidad (IMC > 30 kg/m²), de acuerdo a los valores de referencia propuestos por la OMS⁷. La circunferencia de cintura (CCi) se determinó en un punto medio equidistante entre los últimos arcos costales y las crestas ilíacas superiores. Se definió obesidad abdominal cuando la CCi se encontró mayor o igual a 90 cm en hombres y mayor o igual a 80 cm en mujeres⁷. La circunferencia de cadera se determinó a nivel de los trocánteres mayores. Ambas mediciones se realizaron posterior a una espiración corriente usando cinta métrica (precisión= 1mm). El índice cintura/altura (ICA) se calculó dividiendo circunferencia de cintura entre la altura en cm, y el índice cintura/cadera (ICC) dividiendo circunferencia de cintura entre circunferencia de cadera en cm. En el caso del ICA La medición de la presión arterial se realizó usando un esfigmomanómetro calibrado y estandarizado, a través del método auscultatorio, en el brazo no dominante posterior a 10 minutos de descanso en posición sentada, con un brazalete de tamaño adecuado. Estas mediciones se realizaron con un esfigmomanómetro aneroide de pedestal marca RIESTER®, se realizaron dos mediciones sucesivas siguiendo las recomendaciones del JNCVIII²⁰.

Se extrajeron muestras de sangre venosa de la vena cubital del antebrazo contrario al utilizado para la toma de la presión arterial, entre las horas 7:00 y 9:00 am, posterior a ayuno de 8 a 12 horas, bajo condiciones estandarizadas. Se empleó el

sistema al vacío VACUTAINER® y tubo de 4,5 mL estériles y sin anticoagulante, que fueron debidamente rotulados y centrifugados durante 10 minutos a 7600 x g, para la obtención del suero libre de hemólisis el cual fue procesado dentro de los 30 minutos de su obtención en el laboratorio de Análisis del Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo.

Se determinó glucemia, utilizando el método enzimático colorimétrico de la marca comercial “Wiener Laboratorio”, considerándose glucemia alterada en ayunas valores por encima de 100 mg/dL y por debajo de 126 mg/dL. La determinación de colesterol total (CT), se realizó usando el método enzimático colorimétrico con la colesterol esterasa y colesterol oxidasa; el HDL-C fue medido después de la precipitación de las lipoproteínas que contengan apolipoproteína B con ácido fosfotúngstico, considerándose valores anormales aquellos por debajo de 35 mg/dL para el sexo masculino y 40 mg/dL en el sexo femenino. Los triglicéridos (TG) fueron determinados usando análisis colorimétrico-enzimático con la oxidasa de glicerol fosfato, se consideraron elevados valores por encima de 150 mg/dL; dichas mediciones se realizaron usando el equipo automático SELECTRA XL.

Siguiendo la fórmula propuesta por Amato y colaboradores¹⁰, se calculó el Índice adipositario

$$\text{Masculinos: IAV} = \left(\frac{\text{CCi}}{39,68 + (1,88 \times \text{IMC})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{1,03} \right) \times \left(\frac{1,31}{\text{HDL} - \text{C}} \right)$$

$$\text{Femeninas: IAV} = \left(\frac{\text{CCi}}{36,58 + (1,89 \times \text{IMC})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{\text{HDL} - \text{C}} \right)$$

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados usando el paquete estadístico GraphPad.4 – InStat (GraphPad software Ins, San Diego, California, USA 2005). Se calcularon la media y desviación estándar (DE) de las características demográficas. La normalidad de las variables cuantitativas fue estudiada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó el estadístico de contraste respectivo: t de student, para las variables que

cumplieron la distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney, para las que no cumplieron con esta distribución, lo que permitió comparar los promedios de las diferentes variables cuantitativas continuas. Con el fin de determinar la capacidad predictiva de los parámetros antropométricos para el diagnóstico de GAA, se empleó la curva operador receptor (ROC-receiver operating curve) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La exactitud de la prueba fue determinada mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC), de acuerdo a los criterios de Swets²¹. Se construyó un modelo de regresión logística para conocer las variables que predijeron GAA, introduciendo lo siguiente: sexo, edad mayor a 50 años, consumo de alcohol, sedentarismo, tabaquismo, obesidad (IMC), ICC, ICA e IAV según puntos de cortes determinados en curva ROC. Se calificó GAA como: presente=1 ausente=0 y se empleó el método de selección por pasos hacia adelante para la introducción/remoción de las variables en el modelo. Finalmente, para correlacionar todos los parámetros antropométricos, se aplicó la prueba de correlación de Pearson. El criterio de significación utilizado en todos los análisis fue menor al 5% de error ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se estudiaron 144 pacientes que asistieron a la consulta de Alto Riesgo Metabólico y Estados Premórbidos (ARMEP) realizada en el Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo, de enero a septiembre del año 2015. Del total de los pacientes, 64 no cumplieron los criterios de inclusión y fueron excluidos por diagnóstico establecido de diabetes Mellitus tipo 2 (n=15), diagnóstico establecido de hipertensión arterial (n=26), obesos mórbidos por $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (n=4), antecedente de cardiopatía isquémica crónica, enfermedad cerebro vascular y enfermedad renal crónica estadio III (n= 5, n= 3, n=6 respectivamente), pacientes que no tenían la mayoría de edad para la fecha de culminación del estudio (n=3) y aquellos que no aceptaron formar parte del estudio por limitantes de tiempo (n=6) quedando por lo tanto una muestra de 76 pacientes en total.

De estos 76 pacientes, 34 (44,7%) eran de sexo masculino y 42 (55,3%) de femenino, con edades comprendidas entre 18 y 72 años ($41,25 \pm 12,14$), de los cuales el 60,52% pertenece al rango de edad de 31 a 49 años y en las edades extremas tenemos 17,1% en menores de 30 años, y 22,13% en los mayores de 50 años. En cuanto a la presión arterial, se observan cifras promedio para TAS $121,2 \pm 14,64$ mmHg y TAD $77,96 \pm 8,983$ mmHg, con diferencia estadística entre sexos, mayor en el sexo masculino (TAS $125,8$ vs $117,4$ y TAD $81,03$ vs $75,45$ mmHg; $p < 0,0005$) (Tabla I). En mayor detalle, el 52,63% ($n=40$) presentaron cifras de TAS en rangos de 120-139 mmHg y TAD entre 80-90 mmHg. El 34,21% ($n=26$) presentaron cifras para TAS < 120 mmHg y TAD < 80 mmHg. El 10,52% ($n=8$) cifras en los rangos de TAS entre 140-159 mmHg y TAD 90-99 mmHg y por último sólo el 2,63% cifras de TAS > 160 mmHg y TAD > 100 mmHg.

El peso medio fue de $86,38 \pm 15,48$ Kg en el género masculino y $74,58 \pm 14,48$ Kg en el femenino. De acuerdo al IMC fueron considerados con sobrepeso 35% ($n=27$), obesos 54% ($n=41$) y solo el 11% normopeso ($n=8$) sin diferencia entre géneros. Así mismo, presentaron un valor promedio alto para la CCi (indicador de obesidad central), el 67,5% de los estudiados ($n=54$) siendo ésta significativamente mayor en el género masculino quienes presentaron una CCi media de $102,1 \pm 15,59$ cm frente a la población femenina con una CCi media de $92,23 \pm 11,94$ cm (Tabla I).

Entre los antecedentes familiares y hábitos psicobiológicos destaca el diagnóstico de diabetes entre familiares de primer grado en el 51,25% de los participantes, así como también el hábito tabáquico en el 26,5% de la muestra ($n=21$), éste último con significativa mayor frecuencia en el sexo masculino (38,8 vs 15,9%). En el caso del sedentarismo se observó que el 65% ($n=52$) de la muestra no realiza algún tipo de actividad física y por último son consumidores frecuentes de alcohol el 52% de los estudiados (Tabla I).

Entre las variables bioquímicas en estudio (Tabla II) destaca la presencia de glucemia en ayunas

por encima de 100 mg/dl y debajo de 126 mg/dl (GAA) en el 36,25% de los estudiados, observándose un valor medio de $100,61 \pm 32,94$ mg/dl. Hipertrigliceridemia fue encontrada en el 63% de la muestra ($n=48$) con un promedio de $127,1 \pm 60,51$ mg/dl. Se observa que los valores promedio de colesterol total (CT) y LDL-C, se encuentran dentro de los intervalos normales $178,4 \pm 32,64$ para el CT y $114 \pm 28,19$ para LDL-C. Sin embargo en el caso del HDL-C se observa que el 64,70% ($n=22$) de los participantes masculinos presenta niveles por debajo de los recomendados para su género y así mismo en el caso del género femenino 88,09% ($n=37$), diferencia significativamente superior.

En la distribución de la grasa corporal, aplicando los índices antropométricos ya descritos, llama la atención en el caso del índice cintura/cadera (ICC), la predisposición de obesidad central (63,75%), también llamada obesidad androide en ambos géneros, en el caso de la población masculina con un 77,77% y en la femenina con un 52,27%. A diferencia de la obesidad ginecoide observada en un 22,23% y en un 47,72% en hombres y mujeres respectivamente (Ver figura 1). Al utilizar el índice cintura/altura los resultados son diferentes, éste marcador identifica en la población en estudio la presencia de obesidad central en el 91,25% ($n=73$) sin diferencias entre géneros. Llama la atención en el caso concreto del IAV un promedio de $2,39 \pm 1,4$ sin distinción de género (Tabla II).

Al correlacionar los índices antropométricos en estudio con los niveles de glucemia en ayunas se obtienen los siguientes resultados: en el caso del IMC, ICC e ICA se evidenció una correlación lineal positiva muy débil (coeficiente de correlación de pearson $< 0,200$) no estadísticamente significativa en ninguno de los casos (Ver figura 2). En contraste, con el IAV se encuentra una correlación lineal positiva o directa, es decir a medida que se incrementa el IAV aumentan los niveles de glucemia en ayunas, con un coeficiente de correlación de 0,524 (bueno moderado) estadísticamente significativo, expresado por la línea ascendente en el gráfico de dispersión (Ver figura 2).

Tabla I. Características generales, presión arterial y variables antropométricas de los individuos en estudio.

Variables	Masculinos (N= 34)	Femeninas (N=42)	Total (N=76)	Valor p*
Edad (años)	44,64 ± 13,47	38,93±10,36	41,50±12,12	0,0354*
Grupos Etarios				
<30 años	5 (14,7)	8 (19,0)	13 (17,1)	0,1897
31-49 años	18 (52,9)	28 (66,7)	46 (60,5)	
50 años y más	11 (32,4)	6 (14,3)	17 (22,4)	
TAS (mmHg)	125,8 ± 15,17	117,4 ± 13,17	121,2±14,64	0,009*
TAD (mmHg)	81,03 ± 7,213	75,45 ± 9,571	77,96 ± 8,983	0,004*
Peso (Kg)	86,38 ± 15,48	74,58 ± 14,48	79,89 ± 15,97	0,0007*
Talla (mts)	1,70 ± 0,08	1,56 ± 0,06	1,66 ± 0,10	< 0,0001*
Circunferencia Cintura (cms)	102,1 ± 15,59	92,23 ± 11,94	96,98 ± 14,48	0,0025*
Circunferencia de Cadera (cms)	108,8 ± 12,00	109,8 ± 12,79	109,4 ± 12,37	0,7122
Diabetes Familiar	17 (47,2)	24 (54,5)	41(51,3)	0,6534
Fumadores	14 (38,8)	7 (15,9)	21(26,3)	0,0240*
Sedentarismo	24 (66,6)	28 (63,6)	52 (65,0)	0,8174
Consumo de Alcohol	18 (52,0)	22 (52,0)	40 (52,0)	1,0000

Datos en X±DE para variables cuantitativas y N(%) para variables categóricas

* Significativo estadísticamente

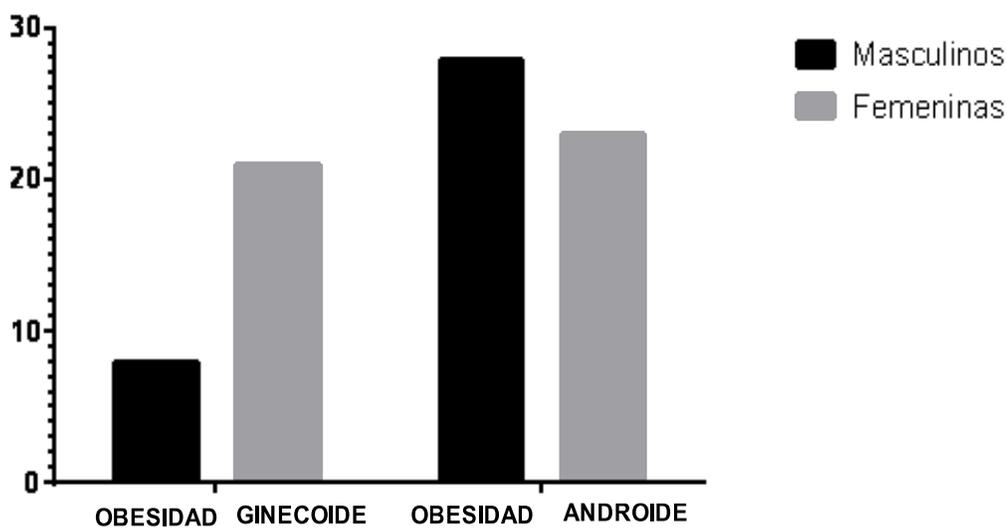


Figura 1. Fenotipos de obesidad clasificados por géneros usando el ICC.

Tabla II. Características de las variables bioquímicas e índices estimadores de adiposidad de los individuos en estudio

Variables	Masculinos N=34	Femeninas N=42	Total N=76	Valor p*
Glucemia en Ayunas (mg/dl)	101,3 ± 41,03	100,1 ± 20,85	100,61 ± 32,94	0,871
Colesterol Total (mg/dl)	177,8 ± 36,91	178,9 ± 29,11	178,4 ± 32,64	0,861
Triglicéridos (mg/dl)	143 ± 52,58	113 ± 63,80	127,1 ± 60,51	0,028*
HDL-C (mg/dl)	36,81 ± 7,73	41,48 ± 7,66	39,38 ± 7,99	0,009*
LDL-C (mg/dl)	113,7 ± 32,58	114,2 ± 24,42	114,0 ± 28,19	0,936
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	29,5 ± 3,9	30,4 ± 4,7	30,0 ± 4,4	0,362
Índice de Cintura Cadera	0,94 ± 0,07	0,84 ± 0,06	0,88 ± 0,08	0,001*
Índice de Cintura Altura	0,60 ± 0,08	0,59 ± 0,07	0,59 ± 0,07	0,543
Índice Adipositario Visceral (IAV)	2,39 ± 0,96	2,39 ± 1,8	2,39 ± 1,4	0,9990

Datos en X±DE para variables cuantitativas y N(%) para variables categóricas

* Significativo estadísticamente

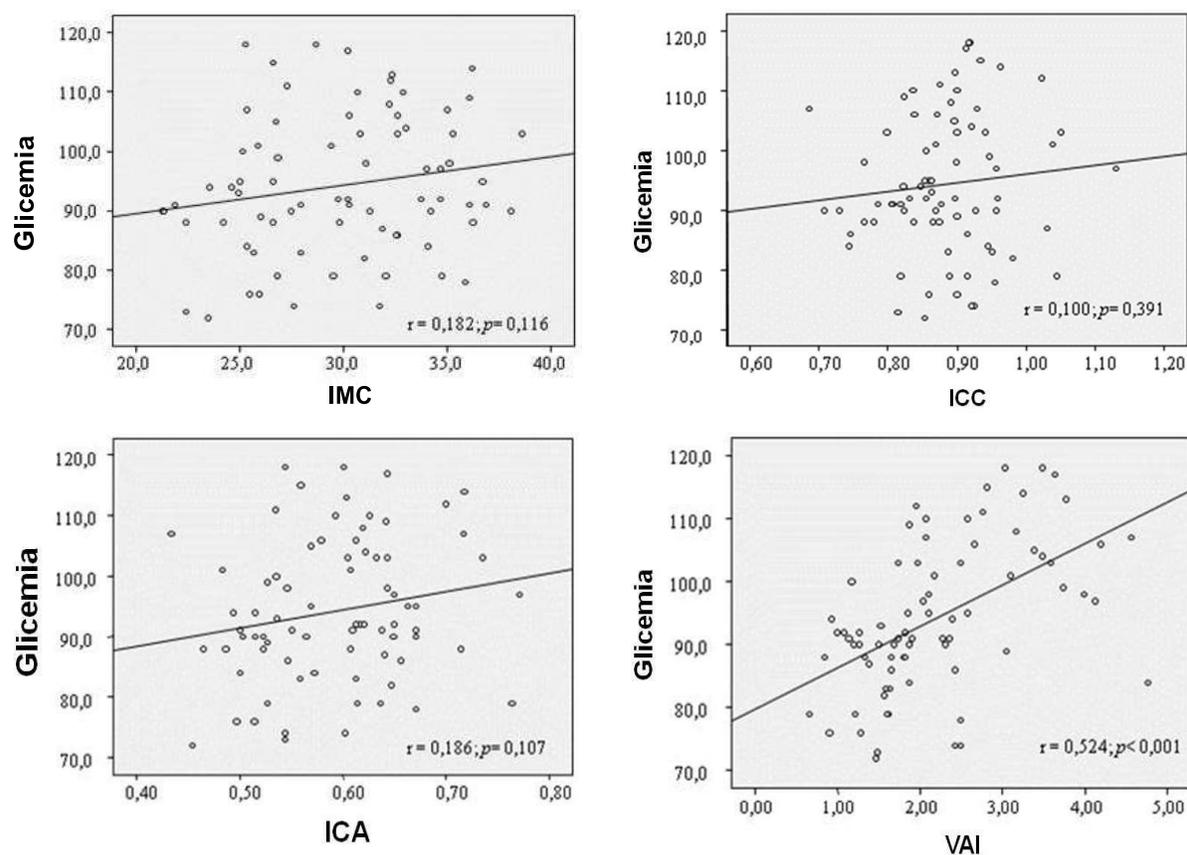


Figura 2. Correlación de Índices Antropométricos y glucemia en Ayunas.

Para obtener puntos de cortes aplicables a cada índice en la detección de GAA, según género, se realiza el estadístico curva COR, analizando el área bajo la curva (ABC); así mismo, apoyados por la menor Distance to ROC y el mayor Índice de Youden se obtienen los resultados expresados en la tabla III y Figura 3. El valor más alto de ABC corresponde al IAV (0,788 en el género femenino y 0,842 para el género masculino) los puntos de corte seleccionados fueron en el caso de mujeres 1,93 con una sensibilidad y especificidad para detectar GAA de 78,6% y 71,4% respectivamente. En el caso de los hombres el punto de corte seleccionado fue 2,45 con una sensibilidad y especificidad de 81,8% y 78,3% respectivamente. Aplicando estos puntos de corte a la muestra estudiada, se evidencia en el género masculino que el 41% (n=14) presentó IAV por encima del punto de corte planteado y en el caso del género femenino el porcentaje fue del 50% (n=21). (Ver figura 4).

En cuanto al siguiente índice en estudio el IMC, se obtuvo una ABC en el género femenino de 0,610. Se estableció un punto de corte de 32,13 Kg/m² con una sensibilidad y especificidad para detectar GAA de 64,3 en ambos casos. En el género masculino el ABC fue aún más bajo (0,553), con un punto de corte de 29,8 Kg/m² que predice GAA

con una sensibilidad de 54,5% y especificidad de 56,5%. Para ICC el área bajo la curva (ABC) obtenido fue en el caso del género femenino: 0,694, utilizando un punto de corte de 0,85 se detectó GAA con una sensibilidad y especificidad de 64,3%. En el género masculino el ABC resultante fue de 0,561 y el punto de corte de 0,91 permitió detectar GAA con una sensibilidad de 63,6% pero una especificidad del 47,8%. Con el ICA el ABC en el género femenino fue de 0,606, el punto de corte seleccionado 0,57 el cual detectó GAA con una sensibilidad de 71,4% y especificidad de 53,6%. En los hombres el ABC fue de 0,534, el punto de corte es el mismo que el género femenino (0,57) pero en este caso detectó GAA con una sensibilidad de 72,7% y especificidad de 47,8% (Tabla III, Figura 3). La expresión de los intervalos de confianza, los índices de Youden y la Distance to ROC para cada índice se pueden ver en la tabla III. Así mismo, las curvas COR para los cuatro índices en estudio en la Figura 3.

Por último, el análisis del modelo de regresión logística se realizó para determinar los factores de riesgo para GAA, dicho modelo estuvo ajustado por: Edad (> de 50 años y < de 50 años), Sexo, Consumo de alcohol, Sedentarismo, Tabaquismo, Obesidad según IMC, ICC, ICA y por último IAV (punto de corte 1,9 general). Los sujetos mayores de

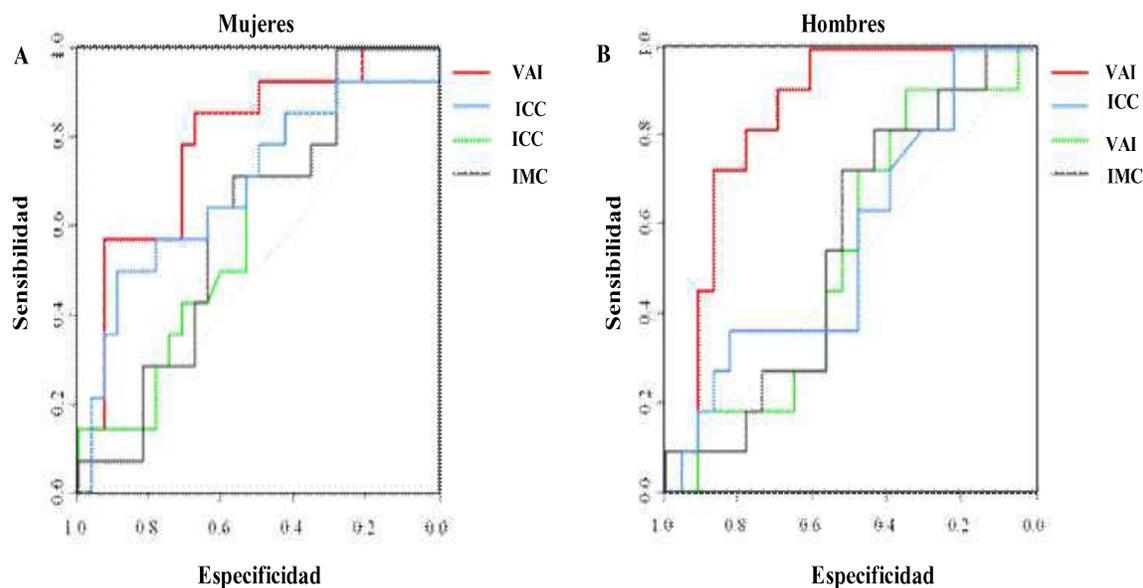


Figura 3. Curvas COR construidas para evaluar los índices antropométricos en la predicción de glucemia alterada en ayunas

Tabla III. Comportamiento de los índices antropométricos para la detección de glucemia alterada en ayuno y sus puntos de corte con respecto al sexo.

	Parámetros Antropométricos			
	IMC	ICC	ICA	VAI
Mujeres				
Puntos de Corte	32,13 kg/m ²	0,85	0,57	1,93
ABC (CI 95%)	0,610(0,437-0,783)	0,694(0,515-0,873)	0,606(0,426-0,786)	0,788(0,642-0,935)
Sensibilidad (%)	64,3	64,3	71,4	78,6
Especificidad (%)	64,3	64,3	53,6	71,4
Índice de Youden	0,29	0,29	0,25	0,50
Distance to ROC	0,5	0,5	0,54	0,35
Hombres				
Puntos de Corte	29,8 kg/m ²	0,91	0,57	2,45
ABC (CI 95%)	0,553(9,345-0,753)	0,561(0,355-0,767)	0,534(0,332-0,735)	0,842(0,707-0,977)
Sensibilidad (%)	54,5	63,6	72,7	81,8
Especificidad (%)	56,5	47,8	47,8	78,3
Índice de Youden	6,11	0,11	0,21	0,6
Distance to ROC	0,62	0,63	0,58	0,28

IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice Cintura Cadera; ICA: Índice Cintura Altura; VAI: Índice de Adiposidad Visceral.

50 años presentaron un OR=7,55 estadísticamente significativo ($p=0,02$) lo que indica que dicha población tiene 7 veces mayor riesgo de GAA que los menores de ese rango de edad. Así mismo, la presencia de IAV elevado presentó un OR= 15,84 (con $p<0,01$) lo que establece un riesgo 15 veces mayor frente a sujetos con IAV por debajo de este punto de corte en el desarrollo de GAA. Con los otros índices antropométricos no se evidenció riesgo para el desarrollo de GAA, así como

tampoco el consumo de alcohol, sedentarismo o tabaquismo (Ver tabla IV).

DISCUSIÓN

En este estudio se confirma que la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de trastornos metabólicos y se evidencia que el incremento de la adiposidad visceral está positivamente asociado con éstos. Comparado

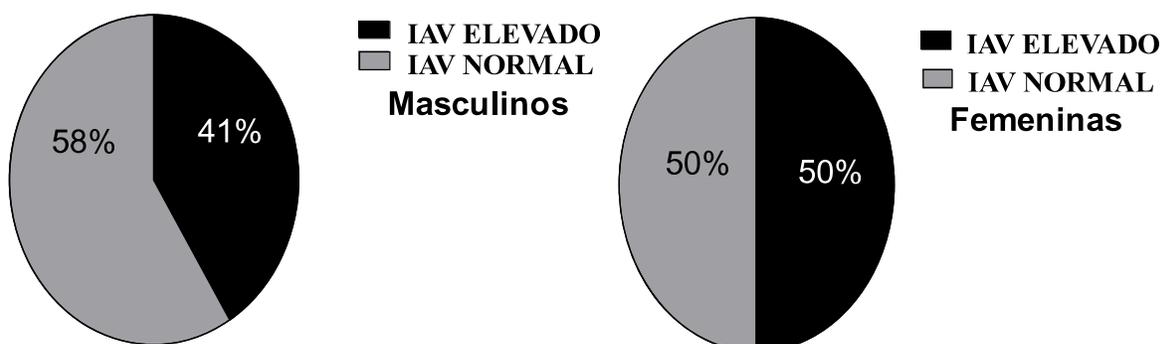


Figura 4. Frecuencia de IAV elevado según puntos de corte seleccionados

Tabla IV. Modelo de regresión logística de factores de riesgo para glucemia alterada en ayuno..

VARIABLES	Odds ratio ajustado (IC 95%)	Valor p
Sexo		
Femenino	1,00	0,66
Masculino	0,68 (0,12-3,80)	
Grupos etarios		
< 50 años	1,00	0,02*
≥ 50 años	7,55 (1,28-44,46)	
Consumo de Alcohol	3,07 (0,71-13,14)	0,13
Sedentarismo	0,40 (0,09-1,71)	0,21
Tabaquismo	0,26 (0,04-1,53)	0,13
Obesidad (IMC)	1,20 (0,19-7,51)	0,84
Índice Cintura Cadera Alto	1,30 (0,25-6,79)	0,75
Índice Cintura Altura Alto	1,68 (0,25-11,09)	0,58
IAV Elevado	15,84 (3,01-80,90)	0,01*

IAV: Índice adipositario visceral.

* Significativo estadísticamente

con otros índices antropométricos, el IAV resultó el mejor en identificar GAA y así el riesgo de desarrollo futuro de diabetes mellitus tipo 2.

En esta muestra de estudio se encontró una prevalencia del 90% de obesidad y sobrepeso (según IMC), resultados similares fueron encontrados por Campos y col²² quienes observaron una prevalencia de IMC elevado en 80% de los estudiados. En cuanto a los fenotipos de obesidad se encontró que en ambos sexos la obesidad androide (obesidad abdominal o central) es el fenotipo prevalente con un 63,75% usando como referencia el ICC.

La frecuencia de alteraciones en parámetros bioquímicos revela que el 36,25% de los estudiados presentó GAA, observándose un valor medio de $100,61 \pm 32,94$. Estos resultados contrastan con los presentados por Ryder y col²³, quienes observaron GAA en 15,6% de sus estudiados en una muestra con características similares a

la nuestra, sus valores medios observados para glucemia en ayunas fueron de $83,07 \pm 13,26$ mg/dL. En cuanto al perfil lipídico destaca la presencia de hipertrigliceridemia en el 63% de la muestra (n=48) con un promedio de $127,1 \pm 60,51$ mg/dl, el género masculino presentó significativamente los niveles más elevados de triacilgliceridos, 85%, en contraposición con los 47,8% encontrado por Campos y col²² en su estudio, en donde igualmente fue el sexo masculino el predominante en cuanto a hipertrigliceridemia se refiere. En el caso del HDL-C se observa que el 64,70% (n=22) de los participantes masculinos presenta niveles por debajo de los recomendados para su género y así mismo en el caso del género femenino 88,09% (n=37), diferencia significativa.

Los resultados de esta investigación permiten afianzar la fuerte relación entre obesidad y diabetes, que a su vez ha sido reportada por muchos estudios. Algunos investigadores incluso usan el término "diabetesidad" para describir ésta cercana

relación²⁴. Yang y col. encontraron que aquellos sujetos que presentaban una circunferencia de cintura aumentada tenían 3,79 veces mayor riesgo de desarrollar DM2 que aquellos con este perímetro en valores considerados normales²⁵. Yang y col. reportaron que la prevalencia de diabetes en obesos fue 43% más elevada que en personas con normopeso²⁶. Ensayos clínicos han demostrado que una pérdida de peso de al menos 5% es suficiente para prevenir que sujetos con intolerancia oral a la glucosa desarrollen diabetes, especialmente la disminución de la obesidad abdominal²⁷.

Los mecanismos moleculares por los cuales la adiposidad visceral se relaciona con alteraciones metabólicas se están aclarando progresivamente²⁸. Está demostrado que en comparación con la grasa subcutánea, la grasa visceral presenta mayor actividad lipolítica, por lo cual su producción de ácidos grasos libres es mayor y esto contribuye al desarrollo de lipotoxicidad y resistencia a la insulina²⁹. Por otro lado Fontana y col. reportaron que los adipocitos viscerales secretan una gran cantidad de citoquinas inflamatorias llamadas "adipoquinas", las cuales juegan un papel importante en la ocurrencia de resistencia a la insulina y diabetes³⁰. Aunque se ha encontrado que la adiposidad visceral está independientemente asociada con la insulino-resistencia y el desarrollo de diabetes, no es fácil realizar las mediciones del volumen del tejido adipositario visceral (TAV); técnicas como la RMN y TAC han sido consideradas como el gold estándar para dichas mediciones, pero obviamente no son aplicables para estudios epidemiológicos de gran tamaño o para la práctica en atención primaria, debido a sus altos costos.

El IAV, en contraposición, sí podría ser utilizado en dichos estudios y en la práctica clínica diaria ya que ha sido demostrada su utilidad como marcador indirecto de la cuantía y disfunción del TAV. Puede, a su vez, reflejar otros factores de riesgo cardiometabólicos no clásicos, por ejemplo: producción alterada de adipoquinas, actividad lipolítica incrementada, y por lo tanto, altas concentraciones de ácidos grasos libres

plasmáticos. Consistente con estudios previos^{29,30}, en esta investigación también se demostró que el IAV es un marcador útil en identificar aquellos individuos con riesgo incrementado de diabetes (en este caso GAA), relación no encontrada con los otros índices antropométricos estudiados. La presencia de IAV elevado aumenta el riesgo de desarrollar GAA 15 veces más que sujetos con IAV normal. A través de los resultados del modelo curva COR, el mejor perfil de ABC fue el observado para IAV con un ABC de 0,788 en el género femenino para el punto de corte de 1,93 y ABC de 0,842 en el género masculino con un punto de corte 2,45 con sensibilidad y especificidad cercanas al 80%. Nótese que en contraste con IAV, el resto de los índices antropométricos expresaron ABC cercanos a 0,5 lo cual pone en evidencia su bajo poder discriminatorio en detectar GAA. Sin embargo, llama la atención que la habilidad del IAV en identificar riesgo de diabetes no fue encontrada superior que otros índices (en concreto el ICA) en investigaciones previas realizadas en caucásicos³¹. La diferencia puede ser atribuida a poblaciones de estudios diferentes. Ha sido reportado que comparado con los caucásicos, los asiáticos y latinoamericanos presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar diabetes con IMC significativamente inferiores^{32,33}.

Algunas limitaciones de la investigación necesitan ser discutidas, como el tamaño de la muestra. Al aumentarse el mismo, es posible que se encuentren nuevas asociaciones entre los parámetros evaluados. Además, no fueron contemplados hábitos nutricionales, los cuales pudieran tener un papel fundamental en las alteraciones metabólicas y bioquímicas encontradas. Así mismo, nuestro estudio de diseño transversal no nos permite discutir acerca de la evolución del trastorno metabólico evidenciado. Por otro lado, por tratarse de una población de alto riesgo con ~ 51% de antecedentes familiares directos de DM2, no representa a la población general. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, este trabajo representa un avance en la caracterización y detección de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad.

Se concluye que al correlacionar los índices estimadores de adiposidad con los niveles de glucemia en ayunas, en esta muestra estudiada, solo se obtuvo una correlación positiva, estadísticamente significativa en el caso concreto del IAV, el resto de los índices estudiados no presentaron correlación significativa alguna. El IAV tiene la capacidad de detectar GAA con una sensibilidad y especificidad cercana al 80%, además, la presencia de IAV elevado (usando los putos de corte aquí planteados) aumenta 15 veces el riesgo de dicha complicación metabólica. El IAV es una herramienta útil en la detección de anormalidades metabólicas asociadas a la obesidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. }

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morgen CS, Sorensen TI. Obesity: global trends in the prevalence of overweight and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:513-514.
- Cirilo B. Aspectos epidemiológicos de la obesidad en América Latina: los desafíos a futuro. *Medwave* 2012;12 doi: 10.5867/medwave.2012.01.5289.
- Nieto-Martínez R, Marulanda M, González-Rivas J, Ugel E, Durán M, Barengo N, Aschner P, Patiño M, López M, Monsalve P, Marcano H, Florez M. Cardio-metabolic Health Venezuelan Study (EVESCAM): Design and Implementation. *Invest Clin* 2017;58:56-69.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva No. 311. Marzo 2011. [Accesado 2012 Marzo]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
- Carr R, Balde L, Rempel R, Ross WD. Technical note: on the measurement of direct vs projected anthropometric lengths. *Am J Phys Anthropol* 1993;90:515-517.
- WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008.
- Phillips CM, Tierney AC, Perez-Martinez P, Defoort C, Blaak EE, Gjelstad IM, Lopez-Miranda J, Kiec-Klimczak M, Malczewska-Malec M, Drevon CA, Hall W, Lovegrove JA, Karlstrom B, Risérus U, Roche HM. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity* 2013;21:E154-161.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920-922.
- Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol* 2014;2014:730827.
- Jung JY, Ryoo JH, Oh CM, Choi JM, Chung PW, Hong HP, Park SK. Visceral adiposity index and longitudinal risk of incident metabolic syndrome: Korean genome and epidemiology study (KoGES). *Endocr J* 2020;67:45-52.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-S42.
- Arteaga A, Pollak F, Robres L, Velasco N. Características clínicas y metabólicas de los estados de intolerancia a la glucosa y glucemia de ayuno alteradas. *Rev Méd Chile* 2009;137:193-199.
- Cronin O, Morris DR, Walker PJ, Gollidge J. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013;228:316-323.
- García-Araujo M. Factores metabólicos y nutricionales como factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en una población adulta de Maracaibo. *Invest Clin* 2001;42:23-42.
- Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmón G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in white, black, amerindian and mixed hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
- Mazzanti M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Col Bioét* 2011;6:125-144.
- Rodríguez-Larralde A, Mijares M, Nagy E, Espinosa R, Ryder E, Diez M, Torres Coll E, Rodríguez E, Carvajal Z, Lundberg U, Campos G, Gil A, Arocha C. Relación entre el nivel socioeconómico y hábitos de vida, con el fibrinógeno y el factor Von Willebrand en

- venezolanos sanos y con cardiopatía isquémica. *Invest Clin* 2005;46:157-168.
19. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales: prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:20-29.
 20. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
 21. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-1293.
 22. Campos G, Ryder E, Diez-Ewald M, Rivero F, Fernández V, Raleigh X. Prevalencia de obesidad e hiperinsulinemia en una población aparentemente sana de Maracaibo, Venezuela y su relación con las concentraciones de lípidos y lipoproteínas del suero. *Invest Clin* 2003;44:5-20.
 23. Ryder E, Gómez E, Fernández F, Campos G, Morales L, Valbuena H, Raleigh X. Respuesta de la Glucosa/Insulina a una sobrecarga glucosada en sujetos con riesgo a diabetes tipo 2. *Invest Clin* 2001;22:28-42.
 24. National Institutes of Health. Successful diet and exercise therapy is conducted in Vermont for “diabesity”. *JAMA* 2005;243:519-520.
 25. Yang SL, Zhu LY, Hu LY, Wang GY, Ma LC, Li XL, Shan W: The relationship between obesity phenotype and type 2 diabetes. *Yi Nan Bing Za Zhi* 2010;9:191-193.
 26. Yang WY, Lu JM, Weng JP, Jia WP, Ji LN, Xiao JZ, Shan ZY, Liu J, Tian HM, Ji QH, Zhu DL, Ge JP, Lin LX, Chen L, Guo XH, Zhao ZG, Li Q, Zhou ZG, Shan GL, He J, the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China. *New Engl J Med* 2010;362:1090-1101.
 27. Astrup A, Finer N: Redefining type 2 diabetes: ‘diabesity’ or ‘obesity dependent diabetes mellitus’? *Obes Rev* 2000;1:57-59.

ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES DE RATAS BIOU: WISTAR EXPUESTAS A MALATIÓN

Seilee Hung Huang¹, Mariela Paoli¹, Jesianna Zabala Vilchez², Belkis Quiñones³, Pierina Petrosino⁴, Rosa Virginia Mendoza⁵

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de los Andes. ²Unidad de Toxicología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. ³Facultad de Odontología, Universidad de los Andes. ⁴Cátedra de Anatomía Patológica, Departamento de Patología de la Universidad de los Andes. ⁵Centro de Microscopía Electrónica, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(1): 18-32

RESUMEN

Objetivo: Determinar la función e histología de la glándula tiroides de ratas BIOU: Wistar expuestas crónicamente a malatión en comparación con ratas no expuestas.

Métodos: Se estudiaron 20 ratas Wistar machos asignados al azar, 10 al Grupo Control y 10 al Expuesto. El Grupo Expuesto recibió la aplicación crónica de malatión inhalado una vez a la semana durante 2 horas por 14 semanas. El Grupo Control fue expuesto a un placebo (agua destilada). Fueron sacrificadas; se obtuvieron muestras séricas para tirotropina (TSH), tiroxina libre (T4L) y acetilcolinesterasa (AChE); se extrajo la glándula tiroides para el análisis por microscopía de luz y electrónica.

Resultados: Los niveles de AChE se encontraron significativamente más bajos ($p=0,0001$) y de T4L más altos ($p=0,004$) en el grupo expuesto; los niveles de TSH estuvieron más bajos, aunque no significativamente. Se encontró una correlación inversa significativa entre AChE y T4L ($r=-0,522$; $p=0,018$). Se evidenció hiperplasia folicular por microscopía de luz en el 70% del grupo expuesto, mientras que no hubo alteración en el grupo control (RR: 4,33; IC95%: 1,60-11,69; $p=0,002$). En el análisis por microscopía electrónica, las células foliculares del Grupo Expuesto mostraron marcado deterioro tisular, alteración nuclear y citoplasmática con disminución de las organelas. No se observaron alteraciones ultraestructurales en el Grupo Control.

Conclusión: La exposición crónica a malatión en ratas BIOU: Wistar produce incremento de las hormonas tiroideas y alteraciones histopatológicas en la glándula tiroides. Se deben realizar estudios al respecto en seres humanos, dado el uso indiscriminado de los pesticidas.

Palabras Clave: Tiroides; Tirotropina; Tiroxina libre; Acetilcolinesterasa; Malatión.

ALTERATION ON FUNCTION AND HISTOLOGY OF THE THYROID GLAND OF BIOU: WISTAR RATS EXPOSED TO MALATHION

ABSTRACT

Objective: To determine the function and histology of the thyroid gland of BIOU: Wistar rats chronically exposed to malathion compared with unexposed rats.

Methods: Twenty randomized male Wistar rats were studied, 10 to the Control Group and 10 to the Exposed. The Exposed Group received the chronic application of inhaled malathion once a week for 2 hours for 14 weeks. The

Artículo recibido en: Octubre 2019. Aceptado para publicación en: Diciembre 2019
Dirigir correspondencia a: Seilee Hung Huang. Email: seileehung@gmail.com

Control Group was exposed to a placebo (distilled water). They were slaughtered. Serum samples were obtained for thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4) and acetylcholinesterase (AChE). The thyroid gland was removed for analysis by light and electron microscopy.

Results: AChE levels were found significantly lower ($p = 0.0001$) and FT4 levels higher ($p = 0.004$) in the exposed group; TSH levels were lower, although not significantly. A significant inverse correlation was found between AChE and T4L ($r = -0.522$; $p = 0.018$). Follicular hyperplasia was observed by light microscopy in 70% of the exposed group, while there was no alteration in the control group (RR: 4.33, 95%CI: 1.60-11.69; $p = 0.002$). In the electron microscopy analysis, the follicular cells of the Exposed Group showed marked tissue deterioration, nuclear and cytoplasmic alterations with decrease of the organelles. No ultrastructural alterations were observed in the Control Group.

Conclusion: Chronic exposure to malathion in BIOU: Wistar rats produces an increase in thyroid hormones and histopathological alterations in the thyroid gland. Studies in this regard should be carried out in humans, given the indiscriminate use of pesticides.

Keywords: Thyroid; Thyroid-Stimulating Hormone; Free Thyroxine; Acetylcholinesterase; Malathion

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los estudios médicos se han centrado cada vez más en el papel de los disruptores endocrinos (DE) en la fisiopatología humana. Los DE se definen como "sustancias químicas exógenas o mezclas de sustancias químicas que puede interferir con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión al receptor o eliminación de hormonas endógenas, alterando los sistemas endocrino y homeostático¹. Además, literatura científica sugiere que la mayoría de los DE son capaces de interferir en la regulación de la expresión genómica. De hecho, los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN o las modificaciones en las histonas, parecen estar involucrados en los mecanismos relacionados con la alteración endocrina².

Dentro de los DE, los plaguicidas están entre las 12 peores sustancias químicas disruptoras de hormonas con las que el ser humano podría estar en contacto regularmente³. Lamentablemente el mercado mundial de los plaguicidas está en continuo crecimiento y con esto el incremento de su consumo. De hecho, se ha demostrado que el 35% de los alimentos consumidos tiene residuos de plaguicidas detectables por análisis de laboratorio⁴.

El uso de plaguicidas organofosforados y dentro de estos, el malation, es uno de los más difundidos tanto a nivel internacional, como en Venezuela, sin embargo, mundialmente, los organofosforados son frecuentemente relacionados con intoxicaciones agudas, y la afectación endocrinológica generalmente se sugiere con exposiciones crónicas a los mismos, y son frecuentemente alteraciones sub-diagnosticadas. Aunque existe controversia, se ha indicado en estudios principalmente experimentales, que la exposición a organofosforados tiene un riesgo potencial de desarrollar enfermedades tiroideas, por lo que se considera un DE^{2,5,6}. Los probables mecanismos subyacentes incluyen diferentes vías fisiopatológicas, que pueden implicar al co-transportador de sodio yoduro, la enzima peroxidasa tiroidea, los receptores de las hormonas tiroideas y de la TSH, las proteínas de transporte, los mecanismos de absorción celular⁷, afectación del aclaramiento de las hormonas tiroideas y alteración en la expresión del gen de las hormonas tiroideas⁵.

El objetivo de este estudio fue determinar la función e histopatología de la glándula tiroides de ratas BIOU: Wistar expuestas crónicamente a malatión en comparación con ratas no expuestas,

y colaborar así en esta área de investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ratas de experimentación

Se realizó un estudio de investigación básica de tipo experimental en animales. Se utilizaron ratas machos línea BIOU: Wistar, con peso promedio de 300 g, suministradas por el Bioterio de la Universidad de Los Andes y fueron trasladados a la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela), las cuales permanecieron en las instalaciones del Laboratorio de Farmacología y Toxicología durante todo el trabajo. Se ubicaron en sus respectivas jaulas (Fig. 1), se pesaron (g) y se les dio una semana como período de adaptación. Con respecto a las condiciones de alojamiento, las ratas se sometieron a ciclos constantes de 12 horas de luz y de oscuridad, manteniéndose a una temperatura de 22°-24°C, con ventilación continua. La alimentación fue a libre demanda con ratarina y como bebida, se les suministró agua corriente a libre demanda y se les proveyó un ambiente tranquilo protegiéndolos de la contaminación sónica.

Se utilizó como material tóxico el malatión, nombre comercial MALATHION 57%, cuyos componentes son malatión al 57% e ingredientes aditivo 43%, fabricado por Insecticidas

Internacionales C.A. (INICA).

Procedimiento

Se estudiaron 20 ratas, las cuales se distribuyeron al azar en 2 grupos de 10 ratas al Grupo Control y 10 al Grupo Expuesto. El tiempo y la frecuencia por semana de exposición al malatión en los animales de experimentación, así como la cantidad y preparación del mismo se hicieron de acuerdo a las instrucciones del fabricante a dosis equivalentes a las usadas por humanos en agricultura. El Grupo Expuesto fue sometido a la aplicación de malatión de manera inhalada, calculada de acuerdo al área de aplicación, tomando en cuenta que se aplica de 1 a 3 litros de malatión por hectárea. La dilución del malatión se hizo de acuerdo a las instrucciones, en una proporción de 1:100, por lo que se diluyó 1cc de malatión en 100cc de agua destilada, y de acuerdo a las medidas del área, se aplicaron 4cc de la dilución a través de una asperjadora, sobre la jaula.

Estas ratas fueron llevadas a una instalación al aire libre en su respectiva jaula donde quedaron expuestas durante dos horas. Luego fueron llevadas dentro de las instalaciones del laboratorio y fueron observadas diariamente vigilando signos de toxicidad aguda y por ende sufrimiento del animal. La exposición se hizo una vez a la semana por catorce semanas (crónica), tomándose las

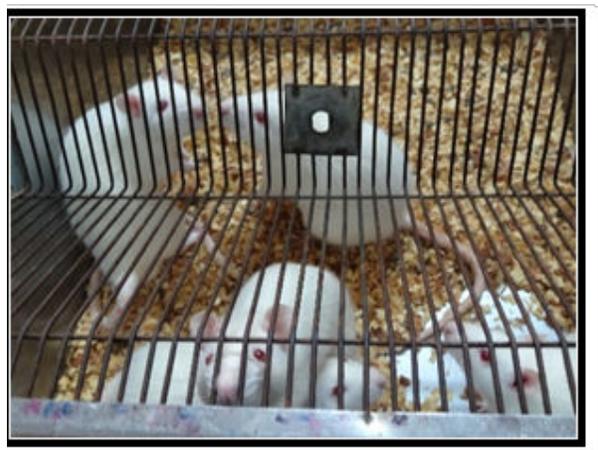


Figura 1. Ratas BIOU: Wistar ubicadas en sus respectivas jaulas.

medidas de protección recomendadas al usuario dadas por el fabricante. Las ratas del Grupo Control fueron expuestas a un placebo (agua destilada) y de igual manera al aire libre por el mismo intervalo de tiempo.

Al término de la exposición, previa anestesia inhalatoria con enflurano al 1% durante aproximadamente 10 minutos, las ratas de cada grupo fueron sacrificadas. Se les practicó necropsia mediante una incisión quirúrgica a lo largo de la línea media ventral, explorando la cavidad torácica e intraperitoneal, se tomaron muestras de sangre a través de la vena cava para la determinación de la acetilcolinesterasa y para la determinación de TSH y T4 libre. Posteriormente se extrajo en bloque la glándula tiroides (Fig. 2A y 2B), la cual se lavó con solución fisiológica. Todas las glándulas tiroideas de las ratas del Grupo Control y del Grupo Expuesto se estudiaron por microscopía de luz, y 5 glándulas tiroideas del Grupo Control y 5 del Grupo Expuesto se estudiaron por microscopía electrónica.

Para microscopía de luz, las muestras se fijaron con formol al 10% por 24 horas, luego se seccionaron en segmentos pequeños, máximo de 0,5 cm. A continuación se sumergieron los mismos en parafina y luego se realizaron los respectivos cortes con el microtomo. Los cortes se colocaron en agua tibia para su extensión y luego en un portaobjetos, posteriormente fueron coloreados

con hematoxilina-eosina y finalmente analizadas con un microscopio de luz. Se estableció la presencia de alteraciones anatomopatológicas (hiperplasia, hipertrofia y degeneración maligna).

Para el análisis ultraestructural por microscopía electrónica, las muestras de tiroides fueron sumergidas en mezcla fijadora 3:3 (glutaraldehído al 3% más formaldehído al 3% en tampón cacodilato 0,1 M y pH 6,3)⁸ inmediatamente fueron seccionadas en bloques de aproximadamente 3 mm³, y mantenidas en esta solución fijadora a 4°C durante 12 horas, luego fueron lavadas con abundante tampón cacodilato 0,1 M y pH 6,3, para después ser postfijadas durante 18 horas en tetraóxido de osmio al 1% preparado en la misma solución tampón. Luego se lavaron nuevamente en solución tampón y se inició la deshidratación y la infiltración epoxídica del tejido.

Posteriormente, el material fue incluido en resina epoxídica y se llevó a una estufa a 60° C durante 48 horas, para garantizar la polimerización de la resina, lo cual permitió realizar cortes gruesos de 1 a 2 µm de espesor y cortes ultrafinos de 90 nm de espesor, para ser observados respectivamente, con microscopía de luz de alta resolución y microscopía electrónica de transmisión, después de haber sido contrastados los cortes gruesos con p-fenil-endiamina y los cortes ultrafinos con acetato de uranilo y citrato de plomo⁹⁻¹¹. Los cortes fueron realizados utilizando un Ultramicrotomo



Figura 2A. Ubicación de la glándula tiroides.



Figura 2B. Extracción de la glándula tiroides con la tráquea.

Sorvall Porter-Blum MT2-B. Los cortes gruesos fueron analizados a través de un microscopio fotónico Polyvar Reichert Jung, con cámara fotográfica Infinity digitalizada; mientras que las secciones ultrafinas fueron observados con un microscopio electrónico de transmisión Hitachi H-7000. Las muestras fueron estudiadas por un especialista en microscopía electrónica, quien no tenía conocimiento sobre si la tiroidea provenía del Grupo Control o del Expuesto.

La determinación de acetilcolinesterasa se llevó a cabo en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina, las muestras fueron procesadas por el método del Hidroxamato de Hestrin, modificado por Truhaut y Vernin¹² y analizado por espectrofotometría a 520 nm. La cuantificación de la TSH y T4 libre se realizó en el Laboratorio de Hormonas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, mediante la técnica de quimioluminiscencia, para la TSH se usaron Kits de TSH cuantitativa de tercera generación de la casa comercial SIEMENS de Estados Unidos para analizadores IMMULITE con coeficientes de variación intraensayo entre 3,9 y 13,8% e interensayo entre 8 y 17,5%. Para la T4 libre se usaron kits comercial SIEMENS de Estados Unidos para analizadores IMMULITE con coeficientes de variación intraensayo entre 4,1 y 9,8% y variación total entre 5,2 y 12,1%

Análisis de Datos

Para el análisis de los datos se usó el programa estadístico SPSS para Windows Versión 20. Las variables continuas se presentaron en promedio \pm desviación estándar y mediana (rango intercuartil); para la comparación se usó la Prueba de Mann Whitney. Se realizó una correlación de Spearman entre las variables estudiadas. Las variables cualitativas se presentaron en número absoluto y porcentaje; se estableció su asociación mediante la aplicación del test de Fisher y se determinó el riesgo relativo de alteración tiroidea por exposición a malatión. Se consideró un nivel de significación cuando el valor de p fue menor de 0,05.

RESULTADOS

Se analizaron 20 ratas Wistar, 10 expuestas y 10 controles; en la tabla I se presentan los valores de peso, acetilcolinesterasa y hormonas tiroideas en el grupo control y el grupo expuesto a malatión. Con respecto al crecimiento corporal, no se observaron diferencias significativas en el peso inicial y final del estudio, entre los animales del grupo control y el expuesto. Los niveles de acetilcolinesterasa se encontraron significativamente más bajos en el grupo expuesto ($p=0,0001$) en comparación a los del grupo control. Con respecto a las hormonas tiroideas, se observaron los niveles de T4 libre significativamente más altos en el grupo expuesto ($p=0,004$) y los niveles de TSH estuvieron más bajos que en el grupo control, aunque no llegaron a ser estadísticamente diferentes.

En cuanto a la relación entre los niveles de acetilcolinesterasa y las concentraciones de T4 libre y TSH (Fig. 3), se encontró una correlación inversa significativa entre acetilcolinesterasa y T4 libre ($r=0,522$; $p=0,018$), esto es, en la medida que disminuyen los niveles de acetilcolinesterasa, se incrementan los de T4 libre. No se encontró correlación significativa entre los niveles de acetilcolinesterasas y los de TSH.

Hallazgos histopatológicos a la microscopía de luz

En el estudio histopatológico con microscopía de luz (Fig. 4), se evidenció hiperplasia folicular de tipo focal en seis muestras (60%) e hiperplasia difusa en una muestra del grupo expuesto (10%), en total, se observó un 70% de hiperplasia, mientras que en las muestras del grupo control no se observaron alteraciones histopatológicas. Esta asociación de exposición a malatión con hiperplasia folicular mostró una alta significancia estadística (Test de Fisher: $p=0,002$) y demostró un riesgo (Riesgo relativo) 4,33 veces mayor de presentar hiperplasia tiroidea en aquellas ratas expuestas a malatión, en comparación con las ratas control (IC95%: 1,60-11,69). No se observaron otras alteraciones como hipertrofia o degeneración maligna.

Tabla I. Valores de peso, acetilcolinesterasa y hormonas tiroideas en el grupo control y el grupo expuesto a malatión

Variables	Grupo Control n=10	Grupo Expuesto n=10
Peso Inicial (g)	234,1 ± 33,9	224,5 ± 31,1
	241,5 (200,0-262,5)	212,5 (200,2-246,7)
Peso Final (g)	321,2 ± 54,4	323,4 ± 27,8
	305,0 (287,2-357,5)	321,5 (305,0-342,5)
Acetilcolinesterasa (U/ml)	2,41 ± 0,24	1,76 ± 0,36**
	2,40 (2,37-2,60)	1,85 (1,42-2,02)**
TSH (uU/mL)	0,15 ± 0,26	0,11 ± 0,05
	0,07 (0,03-0,13)	0,12 (0,06-0,15)
T4L (ng/dL)	1,55 ± 0,19	1,92 ± 0,20*
	1,50 (1,40-1,67)	1,95 (1,87-2,10)*

Datos en X±DE y Mediana (Rango intercuartil). Prueba Mann-Whitney: *p=0,004 **p=0,0001

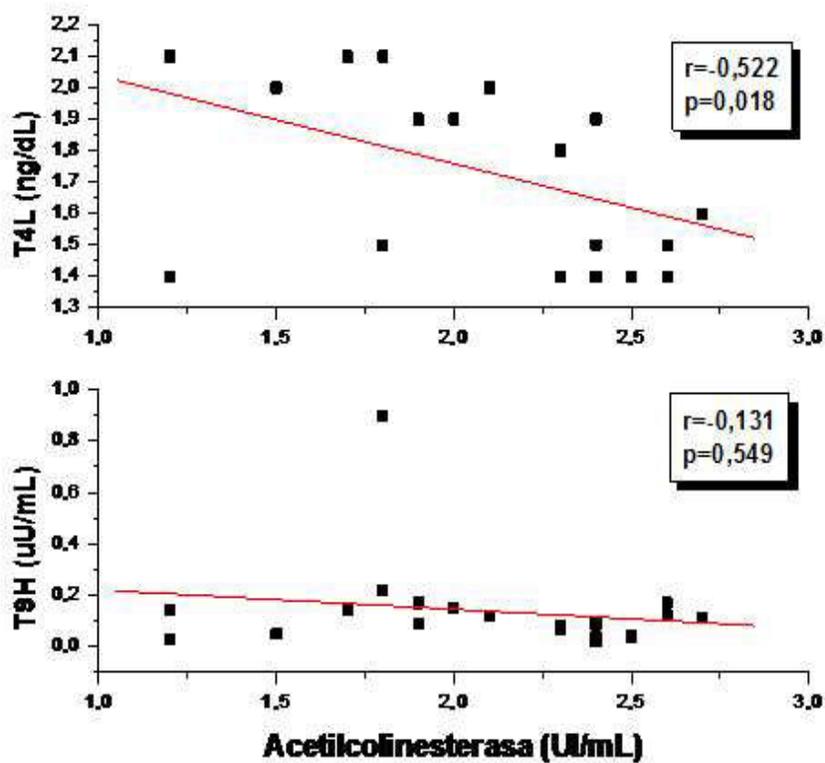


Figura 3. Correlaciones de la acetilcolinesterasa (UC/ μ L) con la TSH (uU/mL) y la T4L (ng/dL) en todas las ratas

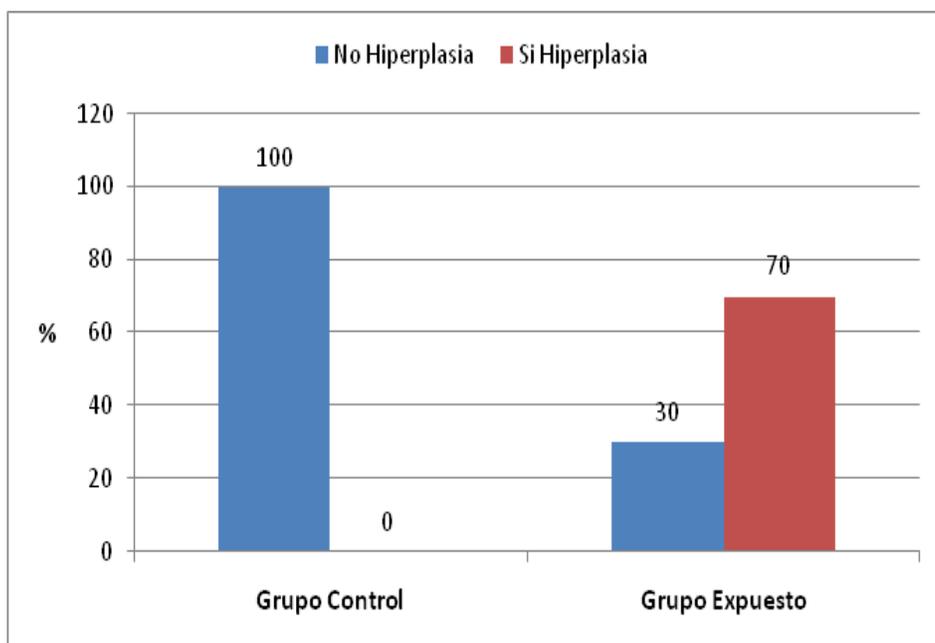


Figura 4. Presencia o no de hiperplasia tiroidea en los grupos control y expuesto a malatión. Test de Fisher: $p=0,002$. Riesgo Relativo 4,33; IC95%: 1,60-11,69.

En la Fig.5 se muestran las fotografías de algunos cortes del estudio histopatológico de la glándula tiroides de las ratas del grupo control, donde se observan células foliculares normales,

sin alteraciones histológicas, y se evidencia el típico epitelio folicular tiroideo cúbico simple de morfología normal.

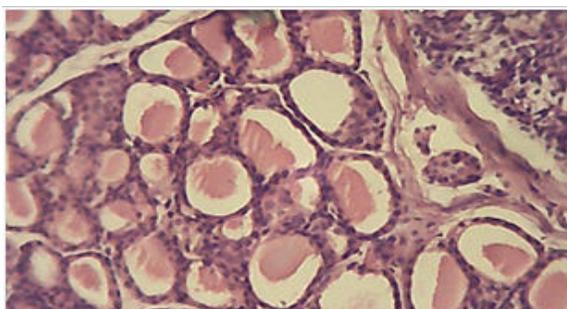
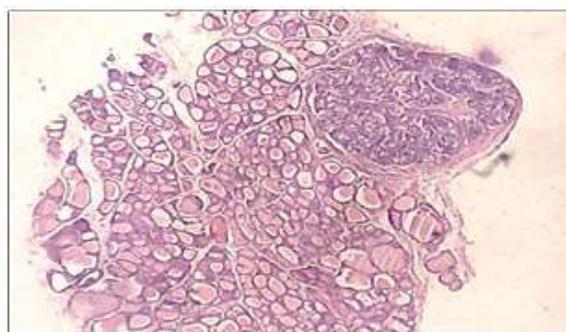
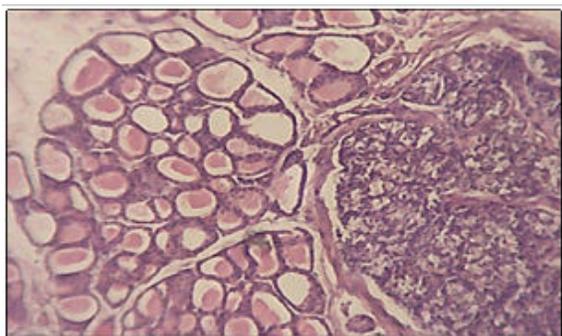


Figura 5. Estudio histológico (tinción hematoxilina-eosina) de tiroides de grupo control. Se observan células foliculares normales. Nótese el epitelio folicular tiroideo cúbico simple de morfología normal

En la Fig.6, se muestran las fotografías de algunos cortes histológicos de la glándula tiroides de las ratas del grupo expuesto que presentaron hiperplasia folicular de tipo focal, con aumento

de 10X y de 40X. Se observan los lúmenes glandulares que contienen cantidades variables de coloide y el epitelio folicular tiroideo (tirocitos) aplanado, debido a la hiperplasia coloidea.

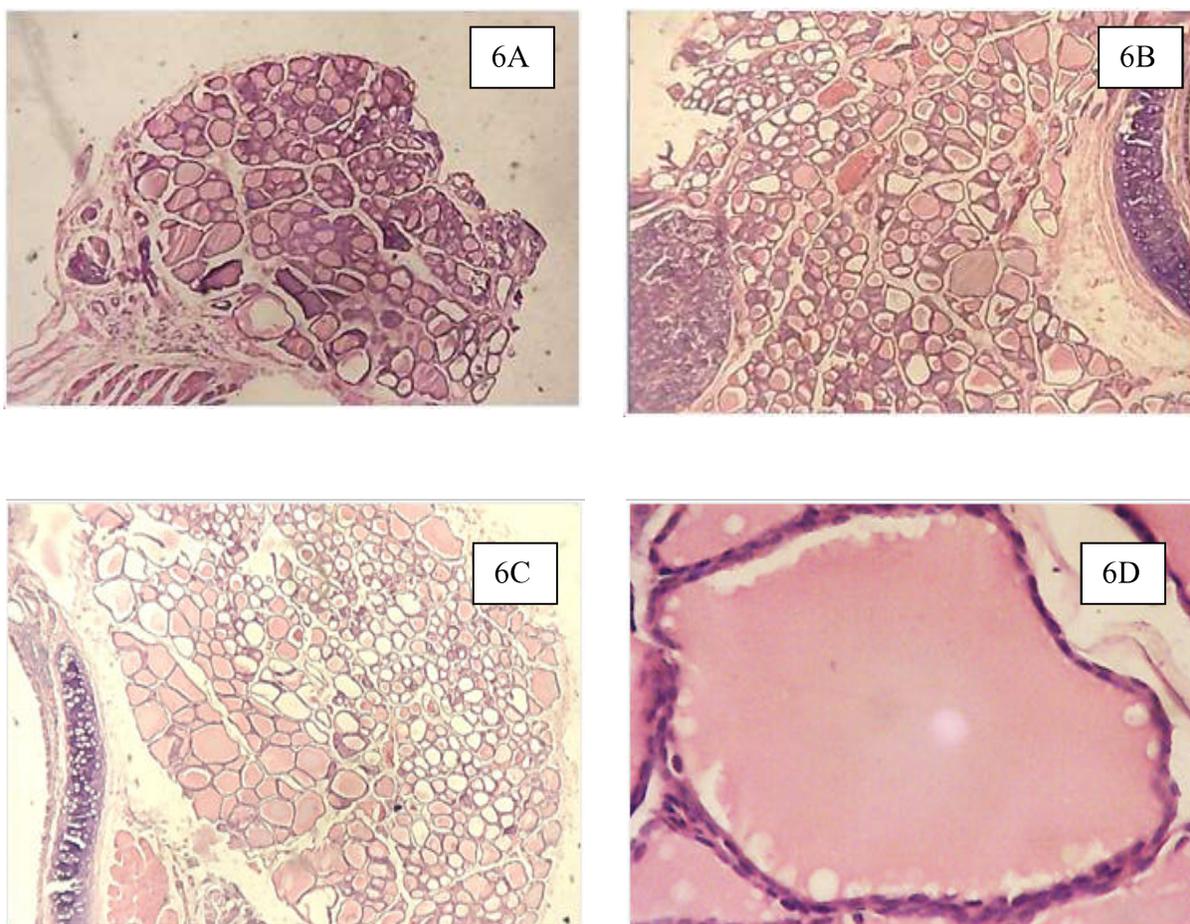


Figura 6. Estudio histológico (tinción hematoxilina-eosina) de glándula tiroides del grupo expuesto. Se observa hiperplasia focal de células foliculares, los lúmenes glandulares contienen cantidades variables de coloide y aplanamiento del epitelio folicular tiroideo (tirocitos) debido a la hiperplasia coloidea, morfología nuclear normal. En la figura 6A, 6B y 6C. Imagen con aumento 40X. En la figura 6D aumento 200X.

En las Fig.7A y 7B, se muestran las fotografías de algunos cortes histológicos de la glándula tiroides de una de las ratas del grupo expuesto que presentó hiperplasia folicular de tipo difusa, con aumento de 10X y de 40X. Se observan los lúmenes glandulares que contienen abundante cantidad de coloide y el epitelio folicular tiroideo (tirocitos) aplanado en todos los folículos debido a la hiperplasia coloidea.

Hallazgos histopatológicos en el análisis ultraestructural de la glándula tiroides por microscopía electrónica

Las 5 muestras de tiroides del grupo expuesto a malatión a quienes se les realizó el estudio celular de microscopía electrónica tenían hiperplasia al microscopio de luz, y todas presentaron alteraciones ultraestructurales. El estudio celular

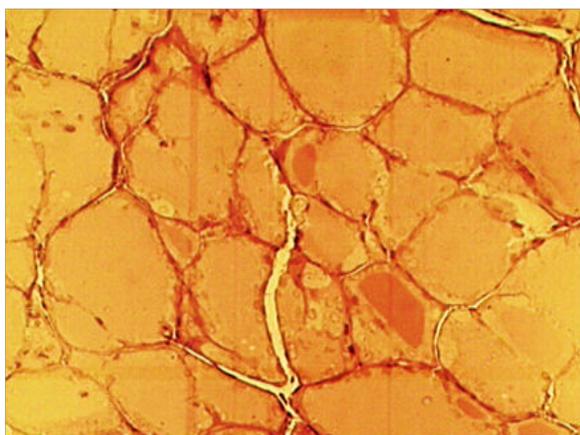


Figura 7A. Estudio histológico (tinción p-fenil-endiamina) de glándula tiroides del grupo expuesto. Se observa hiperplasia difusa de células foliculares, los lúmenes glandulares contienen grandes cantidades de coloide. Imagen con objeto de aumento 10X.

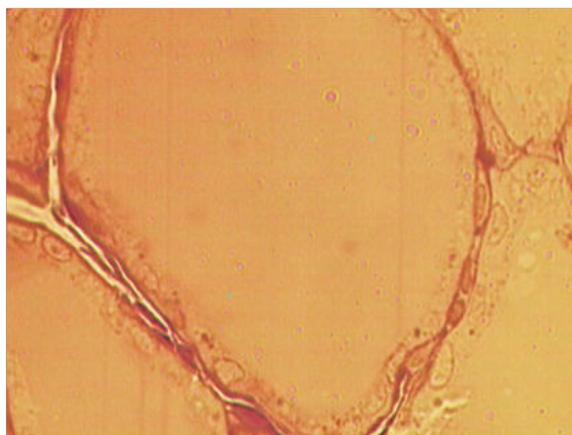


Figura 7B. Estudio histológico (tinción p-fenil-endiamina) de glándula tiroides del grupo expuesto a mayor aumento (40X) se evidencia aplanamiento del epitelio folicular tiroideo, y el lumen de dicha célula folicular contiene gran cantidad de sustancia coloide.

tiroideo proveniente del grupo control no mostró alteraciones.

Las células foliculares del Grupo Control (Fig.8) muestran las características citotípicas de un epitelio cúbico, con núcleo redondeado con cromatina densa. Se evidencian numerosas microvellosidades apicales cortas y en el citoplasma se observan abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso.

En las células foliculares del Grupo Expuesto se evidencian disminución de la altura del epitelio

folicular, núcleos de contornos irregulares, retracción nuclear con aumento de la dimensión de la cisterna perinuclear y cromatina dispersa. Es notable la disminución de las organelas celulares en el citoplasma folicular. En algunas muestras del Grupo Expuesto se observó marcado deterioro tisular con pérdida de la organización celular que en algunos casos degeneró en atrofia celular, además de infiltración de tejido fibroso en los espacios interfoliculares. Otros hallazgos consistentes fueron la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas y ausencia de vellosidades apicales (Figs. 9 A, B, C y D).

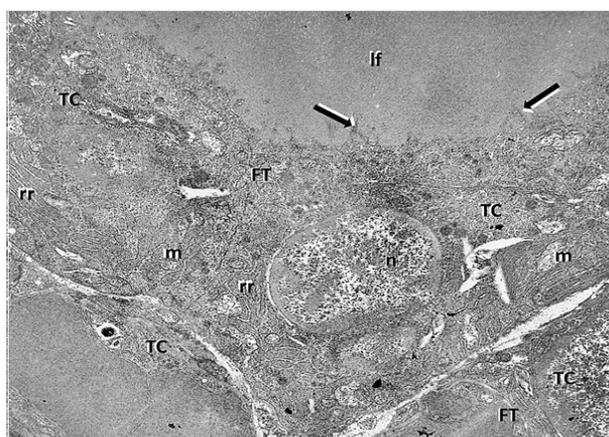


Figura 8. Segmentos de folículos tiroideos de muestra control conformados por tirocitos (TC) que presentan las características citotípicas de un epitelio de tipo cúbico, con abundantes mitocondrias (m) y retículo endoplásmico rugoso (rr). La superficie luminal de estas células muestra cortas microvellosidades (flechas). n, núcleo; FT, folículo tiroideo; lf, luz del folículo. X3000.

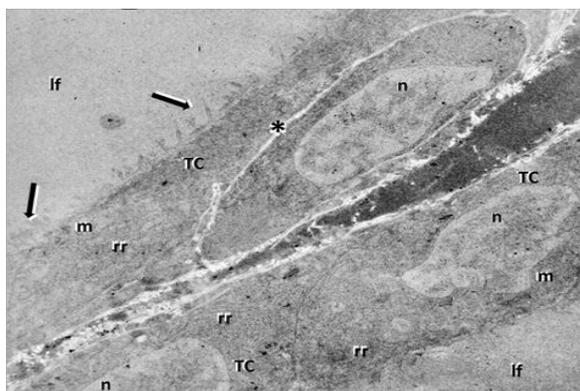


Figura 9A. C3lulas tiroideas (TC) de rata expuesta a malati3n. Es notoria la disminuci3n de la altura del epitelio, la reducci3n de organelas celulares y las alteraciones en la estructura de los n3cleos (n), llegando a haber retracci3n nuclear con aumento de la dimensi3n de la cisterna perinuclear (asterisco). rr, reticulo endoplasmico rugoso; m, mitocondrias; lf, luz del foli3culo; flechas, microvellosidades. X3000.

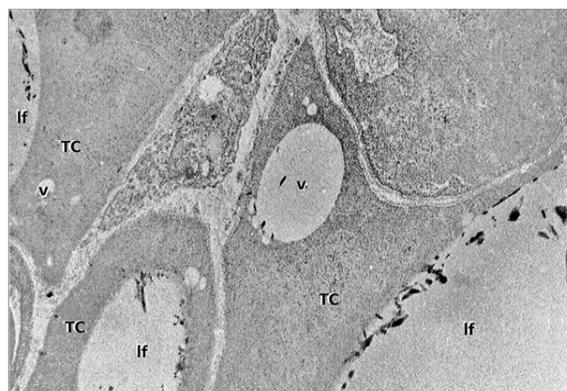


Figura 9B. En algunos grupos expuestos a malati3n se observ3 marcado deterioro tisular con p3rdida de la organizaci3n celular. Los tirocitos (TC) adquieren formas irregulares y con signos de retracci3n; el citoplasma es homog3neo con ausencia de organelas y presencia de formaciones vacuoladas (v) o qu3sticas. La superficie luminal epitelial es lisa por la desaparici3n de las microvellosidades. lf, luz de foli3culo. X 3000.

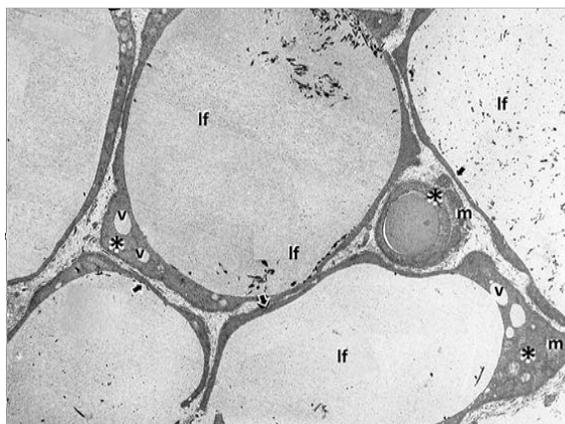


Figura 9C. La exposici3n de ratas al malati3n en algunos grupos de animales, produjo total atrofia celular. El epitelio folicular se hace laminar (flechas cortas) y en los sitios donde hay mayor volumen citoplasmatico se ve la matriz celular condensada y homog3nea (asteriscos) con presencia de mitocondrias deterioradas (m) y vacuolas (v). Destaca la ausencia total de microvellosidades. lf, luz folicular. X 2000.

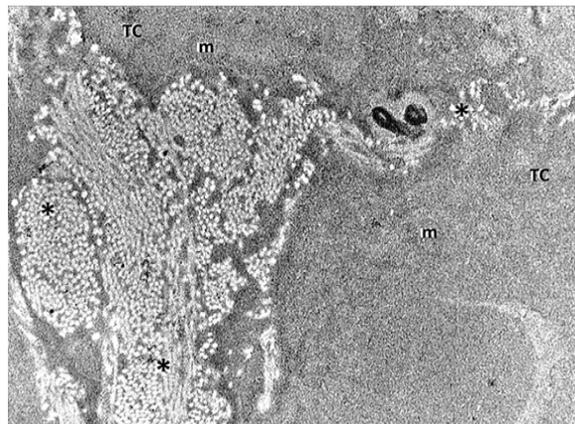


Figura 9D. Se observa con mayor detalle el deterioro tisular causado por la exposici3n a malati3n. Los espacios interfoliculares est3n invadidos por tejido fibroso tipo col3geno (asteriscos) y en el citoplasma de los tirocitos (TC) s3lo pueden distinguirse mitocondrias (m), quedando ocupado el resto del citoplasma por un material granular. X 7000.

En las c3lulas foliculares del Grupo Expuesto se evidencian disminuci3n de la altura del epitelio folicular, n3cleos de contornos irregulares, retracci3n nuclear con aumento de la dimensi3n de la cisterna perinuclear y cromatina dispersa. Es notable la disminuci3n de las organelas celulares en el citoplasma folicular. En algunas

muestras del Grupo Expuesto se observ3 marcado deterioro tisular con p3rdida de la organizaci3n celular que en algunos casos degener3 en atrofia celular, adem3s de infiltraci3n de tejido fibroso en los espacios interfoliculares. Otros hallazgos consistentes fueron la presencia de vacuolas intracitoplasmaticas y ausencia de vellosidades

apicales (Figs. 9 A, B, C y D).

DISCUSIÓN

La exposición aguda y subaguda a organofosforados como el malatión, uno de los plaguicidas más usados en el estado Mérida, Venezuela, se ha asociado en la mayoría de los estudios experimentales en ratas, a alteración de los niveles de las hormonas tiroideas y de sus células¹³⁻¹⁶, sin embargo, los resultados de estudios en los humanos, tanto de exposición aguda como crónica, siguen siendo contradictorios^{5,17,18}. En la revisión de la literatura, no se encontraron estudios de exposición crónica a malatión y su relación con hormonas tiroideas, en ratas. En nuestro estudio experimental con ratas se considera que la intoxicación con malatión del grupo expuesto fue efectiva, ya que como se esperaba, los niveles de acetilcolinesterasa fueron menores que en el grupo expuesto; esto se debe a que el malatión desarrolla su toxicidad a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas, sin embargo también es capaz de inhibir la acetilcolinesterasa eritrocitaria, la plasmática y la hepática, formando una unión estable e irreversible, quedando la enzima inhabilitada para su función normal, lo que produce la disminución de su actividad^{19,20}.

En el estudio histopatológico con microscopía de luz se demostró que seis ratas presentaban hiperplasia folicular focal y una rata presentaba hiperplasia difusa en el grupo expuesto a malatión (70%) y ninguna en el grupo no expuesto, lo que resultó en una asociación significativa y un alto riesgo de alteración histopatológica de la tiroides con la exposición a malatión. Esta alteración es debida al efecto del malatión por vía inhalatoria ya que fue la única situación diferente entre los dos grupos de ratas. No se encontraron estudios de intoxicación crónica inhalatoria con malatión en animales de experimentación para comparar nuestros resultados, sin embargo, existe un estudio con intoxicación por vía oral y con un seguimiento mayor. Este estudio del Instituto Nacional de Cáncer de Bethesda²¹ en donde expusieron a ratas Wistar tanto machos como hembras con malatión por vía oral durante aproximadamente

80 semanas a dosis bajas y altas, y observadas por las siguientes 33 semanas para demostrar su posible carcinogenicidad, se encontró que hubo 3 carcinomas de células foliculares y un adenoma de células foliculares en el grupo de ratas hembras expuesta a dosis altas de malatión y 3 casos de hiperplasia de células foliculares en el grupo de dosis bajas de malatión (grupo de 50 ratas hembras cada uno). La incidencia de estos tumores fue estadísticamente significativo ($p=0,026$). Nuestro estudio demostró resultados similares al uso de bajas dosis de malatión que resultaron en hiperplasia folicular.

El mecanismo fisiopatológico por el cual el malatión ejerce su acción sobre las células foliculares no está claro²², sin embargo una teoría que puede explicar los hallazgos histopatológicos es la acción agonista de estos compuestos químicos sobre los receptores de TSH^{6,7}. Las células foliculares expresan receptores para la TSH, éstos al ser estimulados son capaces de inducir no solo el crecimiento de las células foliculares, sino también de modificar la modulación del metabolismo del yodo dentro de las células foliculares, la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas²³. El estudio de Ghisari y cols²⁴, demostró que el malatión era capaz no solo de incrementar la proliferación celular de los cultivos celulares *in vitro* sino también era capaz de inducir la transactivación del receptor de aril hidrocarburo (AhR), un factor de transcripción ligando dependiente. Este receptor es miembro de la familia de los receptores esteroideos y es un factor de transcripción activado por ligandos que controla la expresión de múltiples genes. La activación del AhR por un ligando, induce desplazamiento de las proteínas chaperonas hsp90 (heat shock proteins 90), posteriormente puede inducir la formación de un heterodímero con el translocador nuclear de AhR (ARNT) para formar el complejo Ligando-AhR-ARNT. Este heterodímero se transloca al núcleo para unirse a regiones específicas del ADN para regular la velocidad de transcripción de genes específicos. Los cambios en la expresión génica conducen a alteraciones de los procesos celulares y sus funciones²⁵.

Por microscopía electrónica en la glándula tiroides se evidenciaron cambios ultraestructurales en las células foliculares, tanto a nivel nuclear, como a nivel citoplasmático con alteración de las organelas y presencia de lesiones vacuolares. Por otra parte, se observó en algunas muestras pérdida de la organización celular e incluso atrofia celular. Estos cambios ultraestructurales degenerativos en la tiroides de las ratas expuestas a malatión, además de los mecanismos descritos anteriormente, pueden ser condicionados por múltiples factores englobándose en un denominador común, el estrés oxidativo. Es muy bien conocido el papel que juegan las especies reactivas de oxígeno en una variedad de fenómenos biológicos, tales como mutación, carcinogénesis, procesos degenerativos e inflamatorios y en el desarrollo del envejecimiento celular²⁶. Diversos estudios experimentales en ratas han demostrado aumento en la generación de radicales libres y alteración en los sistemas antioxidantes, conllevando entre otros efectos, a incrementos de la formación de radicales superóxidos y peroxidación lipídica condicionando daño celular en diferentes tejidos posterior a la exposición aguda, subaguda o subcrónica a malatión²⁷⁻³². Por otra parte la presencia de fibras de colágeno entre los folículos tiroideos podría estar relacionado también a la peroxidación lipídica que podría incrementar la síntesis de colágeno mediante la estimulación de las células epiteliales tiroideas³³.

Estos hallazgos ultraestructurales en la tiroides han sido documentados en otros estudios similares en animales de experimentación con exposición aguda a metamidofos²² y exposición subaguda a clorpirifós³³, ambos del grupo de los organofosforados, pero no se encontraron reportes en exposición crónica con malatión.

Por otra parte, en nuestro estudio se evidenció claramente que las ratas con exposición crónica de 14 semanas con malatión mostraron una concentración significativamente mayor de T4 libre sérico, en comparación con las ratas no expuestas, con una menor concentración de TSH, aunque no estadísticamente significativa.

De acuerdo a la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides²³, se podría suponer que las altas concentraciones de T4 libre en el grupo expuesto estarían ejerciendo su retroalimentación negativa sobre TSH; habría que aumentar el tiempo de exposición para determinar si esta diferencia en los niveles de TSH con el grupo no expuesto llegaría a ser estadísticamente significativa. Existen pocos estudios para comparar nuestros resultados; en el estudio de Akhtar y cols¹³, la exposición diaria por 21 días, subaguda, a malatión por vía oral en ratas albinas macho, produjo alteración en las hormonas tiroideas, pero, contrario a nuestros hallazgos, se observó disminución de las concentraciones de T4 libre y elevación de los niveles de TSH de manera significativa ($p < 0.01$), sin producir cambios en la composición corporal del animal. Sin embargo, este estudio utilizó la alimentación forzada para la administración del malatión, lo cual puede aumentar la secreción de la hormona corticosterona en respuesta al estrés³⁴, e inducir en ese sentido cambios en la secreción de TSH, e incremento del metabolismo y aclaramiento de la misma^{35,36}.

En otro estudio realizado por Satar y cols¹⁴, sobre el efecto de la intoxicación aguda por organofosforados (metamidofos) en las hormonas tiroideas en ratas Wistar macho, se encontró que los niveles de T3, T4 y TSH fueron significativamente más bajos ($p < 0,01$) en el grupo expuesto con respecto al grupo control, mientras que aquellos grupos de ratas expuestas que recibieron posteriormente el antídoto atropina + pralidoxima, mostraron incremento de la TSH, en concordancia a la resolución de la intoxicación, quedando demostrado en este estudio que la intoxicación aguda por organofosforado puede producir síndrome eutiroideo enfermo e hipotiroidismo. Dichos resultados también difieren con respecto a nuestro estudio.

El estudio en ratas Wistar preñadas realizado por Taxvig y cols³⁷, quienes expusieron diariamente durante dos semanas por sonda oral a dosis baja y alta de una mezcla de plaguicidas que incluye: bitertanol, propiconazol, cipermetrina,

terbutilazina y malatión, reveló que los niveles séricos de T4 eran significativamente mayores en el grupo de alta dosis con respecto a baja dosis, esa misma tendencia se observó con los niveles de T3, sin embargo esta no fue significativa. A pesar de que en este estudio se utilizó una mezcla de plaguicidas y la exposición fue oral, se demostró, al igual que en nuestro estudio, que la exposición de estos plaguicidas pueden llevar también a hiperfunción tiroidea.

En nuestro estudio, cuya forma de exposición controlada fue por vía inhalatoria y por contacto en simulación de la mayoría de las exposiciones crónicas en los seres humanos, se evidenció un perfil hormonal tiroideo con tendencia a la hiperfunción tiroidea. En el estudio de Goldner y cols⁵, donde se evaluaron las cónyugues de trabajadores agrícolas que utilizan plaguicidas, se evidenció una prevalencia de enfermedades tiroideas en general de 12,5%, con una prevalencia para el hipotiroidismo de 6,9% y del hipertiroidismo 2,1%, y queda entredicho que la propensión a desarrollar las diferentes patologías tiroideas pudiera depender de la predisposición individual de cada humano. A pesar de que este estudio en ratas se intentó simular la forma de exposición crónica en los humanos, los resultados no son extrapolables en los mismos.

En nuestro estudio se demostró que la exposición inhalatoria crónica (14 semanas) a malatión en ratas BIOU: Wistar puede producir incremento de la actividad secretora de las hormonas tiroideas y conllevar a cambios histopatológicos en la glándula tiroidea. Así, es preocupante en humanos el uso indiscriminado de los plaguicidas, sin las medidas mínimas generales de protección, que pueden producir efectos deletéreos en la salud individual y en quienes los rodean. Se recomiendan realizar estudios epidemiológicos en humanos expuestos a organofosforados y determinar su potencial efecto como disruptor endocrino.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento parcial recibido del Fondo de Investigación en Metabolismo y Endocrinología (FIME) de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40:241-258.
2. Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. *Front Endocrinol* 2019;10:1-7.
3. Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect* 2004;112:944-949.
4. Martinez DB, Papadopoulos V. Mechanisms mediating environmental chemical-induced endocrine disruption in the adrenal gland. *Front Endocrinol* 2015;6:1-12.
5. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, LeVan TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:455-464.
6. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:204-215.
7. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2006;154:599-611.
8. Palacios-Prü EL, Mendoza-Briceño RV. An unusual relationship between glial cells and neuronal dendrites in olfactory bulbs of *Desmodus rotundus*. *Brain Res* 1972;36:404-408.
9. Watson HL. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J Biophys Biochem Cytol* 1958;4:475-478.
10. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain electron microscopy. *J Cell Biol* 1963;17:208-212.
11. Sato T. A modified method for lead staining of thin sections. *J Electron Microscop* 1967;16:133.
12. Thruhaut R, Vernin H. Micromethode de determination de L / Activité Cholinérasique dans le sang total. *Les Cahiers de Notes Documentaires Juillet* 1964;1.
13. Akhtar N, Kayani SA, Ahmadi MM, Shahab M. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *J Appl Toxicol* 1996;16:397-400.

14. Satar S, Satar D, Kirim S, Leventerler H. Effects of acute organophosphate poisoning on thyroid hormones in rats. *Am J Ther* 2005;12:238-242.
15. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri G, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in Cd1 mice. *Toxicological Sciences* 2009;108:311-319
16. Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini JB. Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: a review of recent data. *Front Endocrinol* 2019;10:1-29.
17. Miranda de Contreras L. Efectos de la exposición crónica a plaguicidas en los trabajadores agrícolas de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela *Avances en Biomedicina*. 2013; doi: 148.215.1.176/articulo.oa?id=331330397013
18. Goldner WS, Sandler DP, Yu, Shostrom V, Hoppin JA, Kamel Freya, LeVan TD. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2013;55:1171-1178.
19. Fernández DG, Mancipe LC, Fernández DC. Intoxicación por organofosforados. *Rev Fac Med* 2010;18:84-92.
20. Savorío IE, Mora M, Durán MP. Intoxicación por organofosforados. *Revista Medicina Legal de Costa Rica* 2019;36:110-117.
21. Division of Cancer Cause and Prevention. Carcinogenesis Testing Program.. Bioassay of Malathion for Possible Carcinogenicity. *Program Toxicol Natl Tech Rep Ser* 1979;192:1-87
22. Satar D, Satar S, Mete UO, Suchard JR, Topal M, Karakoc E, Kaya M. Ultrastructural changes in rat thyroid tissue after acute organophosphate poisoning and effects of antidotal therapy with atropine and pralidoxime: A single-blind, ex vivo study. *Curr Ther Res Clin Ex* 2008;69:334-342.
23. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. En: Melmed Shlomo, Polonsky Kenneth S, Larsen P Reed, Kronenberg Henry M. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011 pp:327-361
24. Ghisari M, Long M, Tabbo A, Bonefeld-Jørgensen EC. Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;284:292-303.
25. Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, Mucio-Ramírez S, Mendoza-Sotelo J, León-Olea M. Los contaminantes ambientales bifenilos policlorinados (PCB) y sus efectos sobre el sistema nervioso y la salud. *Salud Ment* 2009;32:335-346.
26. Soltaninejad K, Abdollahi M. Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: A systematic review. *Med Sci Monit* 2009;15:75-90
27. Ahmed RS, Seth V, Pasha ST, Banerjee BD. Influence of dietary ginger (*Zingiber officinale* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats. *Food Chem Toxicol* 2000;38:443-450.
28. Ayub S, Verma J, Das N. Effect of endosulfan and malathion on lipid peroxidation, nitrite and TNF-alpha release by rat peritoneal macrophages. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1819-1828.
29. Akhgari M, Abdollahi M, Kebryaezadeh A, Hosseini R, Sabzevari O. Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:205-211.
30. Brocardo PS, Pandolfo P, Takahashi RN, Rodrigues AL, Dafre AL. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in the cerebral cortex and hippocampus following acute exposure to malathion and/or zinc chloride. *Toxicology* 2005;207:283-291.
31. Possamai FP1, Fortunato JJ, Feier G, Agostinho FR, Quevedo J, Wilhelm Filho D, Dal-Pizzol F. Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2007;23:198-204.
32. Trevisan R, Uliano-Silva M, Pandolfo P, Franco JL, Brocardo PS, Santos AR, Farina M, Rodrigues AL, Takahashi RN, Dafre AL. Antioxidant and acetylcholinesterase response to repeated malathion exposure in rat cerebral cortex and hippocampus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:365-369.
33. Shady Abeer M, Noor El-Deen Fayroz I. Effect of chlorpyrifos on thyroid gland of adult male albino rats. *Egypt J Histol* 2010;33: 441-450.
34. Vandenberg LN, Welshons WV, Vom Saal F, Toutain PL, Peterson Myers J. Should oral gavage be abandoned in toxicity testing of endocrine disruptors? *Environmental Health* 2014;13:46 doi: 10.1186/1476-069X-13-46.
35. Bousquet WF, Rupe BD, Miya TS: Endocrine modification of drug responses in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1965;147:376-379.
36. Pollack GM, Browne JL, Marton J, Haberer LJ: Chronic stress impairs oxidative metabolism and hepatic excretion of model xenobiotic substrates in the rat. *Drug Metab Dispos* 1991;19:130-134.

37. Taxvig C, Hadrup N, Boberg J, Axelstad M, Bossi R, Bonefeld-Jørgensen EC, Vinggaard AM. In vitro - in vivo correlations for endocrine activity of a mixture of currently used pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;272:757-766.

CASO CLÍNICO

TUMOR CARCINOIDE DE OVARIO CON COMPROMISO CARDIACO

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

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(1): 33-39

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de tumor carcinoide de ovario con compromiso cardiaco.

Caso Clínico: Mujer de 60 años quien consultó por presentar disnea de esfuerzo, edema de miembros inferiores, dolor abdominal, rubor facial violáceo, ortopnea y congestión de las venas del cuello. La auscultación demostró ruidos cardíacos rítmicos con presencia de soplo holosistólico paraesternal izquierdo inferior. El abdomen presentaba tumoración palpable, dura e irregular en el área suprapúbica. La ecocardiografía bidimensional mostró que las cámaras cardíacas derechas estaban aumentadas de tamaño y dilatadas con función sistólica alterada. La resonancia magnética de abdomen mostró una tumoración de 12 centímetros en el ovario derecho. La determinación de las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético urinario, serotonina y cromogranina A aumentadas sugerían el diagnóstico de tumor neuroendocrino. El tumor fue extirpado por laparotomía confirmando el diagnóstico de tumor carcinoide de acuerdo a los resultados del estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.

Conclusión: El síndrome carcinoide es poco frecuente, y se asocia con cardiopatía carcinoide en más del 50% de los casos. El compromiso cardiaco es una forma rara de cardiopatía valvular y sintomatología carcinoide. Generalmente produce síntomas de disfunción valvular del lado derecho, con válvulas tricúspides y pulmonares engrosadas, inmóviles y retraídas, que conduce a insuficiencia cardíaca derecha. Los tumores carcinoides de ovario pueden manifestarse como un síndrome carcinoide, y ocasionar compromiso cardiaco.

Palabras Clave: Síndrome carcinoide; cardiopatía carcinoide; neoplasia carcinoide ovárica; insuficiencia cardíaca derecha; tumor neuroendocrino; tumor carcinoide.

OVARIAN CARCINOID TUMOR WITH HEART INVOLVEMENT

ABSTRACT

Objective: To report a case of ovarian carcinoid tumor with cardiac involvement.

Clinical case: A 60-year-old woman who consulted for presenting dyspnea on exertion, lower limb edema, abdominal pain, purplish facial flushing, orthopnea and congestion of the veins in the neck. Auscultation showed rhythmic heart sounds with the presence of lower left parasternal holosystolic murmur. The abdomen presented palpable, hard and irregular tumor in the suprapubic area. Two-dimensional echocardiography showed right heart chambers enlarged and dilated with impaired systolic function. Magnetic resonance imaging of the abdomen showed a tumor of 12 centimeters in the right ovary. The determination high concentrations of urinary 5-hydroxyindolacetic acid, serotonin and chromogranin A, suggest the diagnosis of neuroendocrine tumor. The tumor was removed by laparotomy confirming the diagnosis of carcinoid tumor according to the results of the pathological and immunohistochemical study.

Artículo recibido en: Septiembre 2019. Aceptado para publicación en: Enero 2020
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Conclusion: Carcinoid syndrome is rare, and it is associated with carcinoid heart disease in more than 50% of cases. Heart disease is a rare form of valvular heart disease and carcinoid symptoms. Generally, it produces symptoms of valvular dysfunction on the right side, with thickened pulmonary and tricuspid valves, immobile and retracted, leading to right heart failure. Carcinoid ovarian tumors can manifest as a carcinoid syndrome, and cause cardiac compromise.

Keywords: Carcinoid syndrome; carcinoid heart disease; ovarian carcinoid neoplasia; right heart failure; neuroendocrine tumor; carcinoid tumor.

INTRODUCCIÓN

El compromiso cardiaco en pacientes con síndrome carcinoide es una causa poco común de enfermedad valvular cardiaca. En la mayoría de los casos, el tumor primario está en tracto gastrointestinal y es necesaria la presencia de metástasis hepáticas para que ocurran las alteraciones cardiacas, ya que las sustancias vasoactivas son inactivadas por su paso hepático¹. Los tumores carcinoides neuroendocrinos ováricos como causa de síndrome y cardiopatía carcinoide son aún más raros y generalmente surgen en quistes o teratomas ováricos².

El compromiso cardiaco carcinoide está caracterizado por depósitos de tejido fibroso similares a placas en la superficie endocárdica, generalmente en las válvulas cardíacas derechas (90% de los casos). El primer caso de síndrome carcinoide con compromiso cardiaco causado por un tumor carcinoide de ovario se informó hace más de 60 años³. Se presenta un caso de tumor carcinoide de ovario con compromiso cardiaco.

CASO CLÍNICO

Se trata de mujer de 60 años, quien consultó por presentar disnea de esfuerzo, edema de miembros inferiores y dolor abdominal que aumentaron progresivamente en los 6 meses previos, enrojecimiento facial abrupto que empeoró progresivamente (alrededor 15 episodios por día), diarrea (4-5 episodios por día), anorexia, sudoración nocturna y distensión

del abdomen en los últimos 5 años. Refería antecedente de hipertensión arterial crónica tratada con bloqueadores de los canales de calcio. Negaba dolor torácico, palpitaciones, disnea nocturna paroxística y otros antecedentes médicos, quirúrgicos o familiares de importancia.

Al examen físico la temperatura era 37,7°C, frecuencia cardiaca de 100 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones/minuto y presión arterial de 145/95 mm de Hg. Se observó rubor facial violáceo, ojos rojos, ortopnea en clase funcional grado II/III, edema malar y congestión de las venas del cuello grado III/IV. Fue evidente la presencia de eritema palmar, telangiectasia en cara y miembros inferiores y edema en extremidades inferiores hasta la rodilla. La auscultación cardiaca demostró ruidos cardiacos rítmicos con presencia de soplo holosistólico paraesternal izquierdo inferior, de grado II/IV, que aumentaba con la inspiración, tercer ruido cardiaco y latido ventricular derecho palpable. El murmullo vesicular estaba audible en ambos campos pulmonares sin agregados. Abdomen globoso, evidencia de hepatomegalia, matidez cambiante y signo de onda positivo, palpándose en la región suprapúbica tumoración dura e irregular. Otros elementos del examen físico indicaron signos evidentes de insuficiencia cardiaca derecha, incluyendo presión yugular elevada y ascitis.

Exámenes complementarios: Electrocardiografía reveló ritmo sinusal con bloqueo incompleto de la rama derecha y la radiografía simple de tórax mostró cardiomegalia leve sin signos de calcificación pericárdica y campos pulmonares claros.

Ecocardiografía transtorácica bidimensional en tiempo real mostró cámaras cardíacas derechas aumentadas de tamaño y dilatadas con función sistólica alterada. Las valvas tanto de la válvula tricúspide como pulmonar estaban engrosadas, rígidas, limitadas en movilidad y retraídas llevando a deficiencia de la coaptación sistólica valvular con insuficiencia de ambas válvulas, causante de insuficiencia cardíaca derecha severa (figura 1). La función ventricular izquierda estaba normal y conservada. El ecocardiograma tridimensional confirmó el engrosamiento y la fusión de las valvas de la válvula tricúspide, en posición semi abierta, produciendo un área de falta de coaptación valvular. Las concentraciones de propéptido natriurético cerebral N-terminal (940 pg/mL) y péptido natriurético cerebral (405 pg/mL) estaban elevadas con valores de troponina I normales. El resto de los resultados de laboratorio (hematología, pruebas de funcionalismo renal, electrolitos y perfil de coagulación) estaban normales.

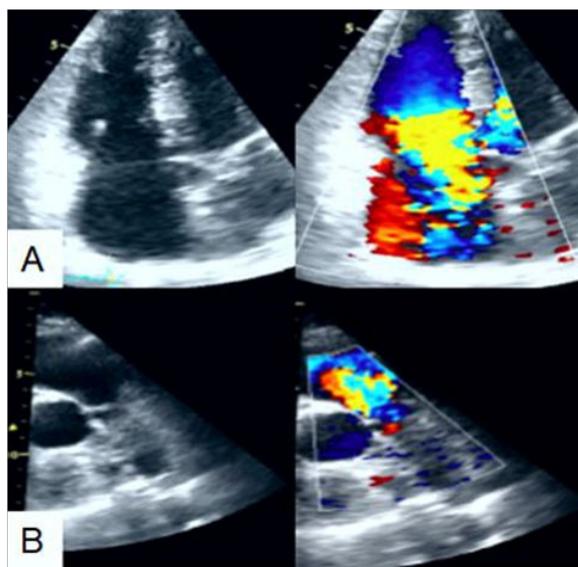


Figura 1. Imágenes del ecocardiograma bidimensional. A) Visión de las 4 cámaras. B) Visión del eje corto paraesternal con evidencia de cámaras cardíacas derechas dilatadas.

En vista de la evidencia de compromiso del sistema valvular derecho, secundario a tumor neuroendocrino, la paciente fue referida al servicio de oncología. Las imágenes de resonancia magnética mostraron tumoración pélvica de

aspecto solido-quística y aproximadamente 12 centímetros que aparentemente surgía del ovario derecho con escasa cantidad de líquido libre en cavidad abdominal. No se observaron lesiones intestinales, hepáticas o vesicales. Las pruebas de función hepática estaban normales. La endoscopia superior e inferior no revelaron lesiones. Los resultados de las pruebas bioquímicas que sustentaron el diagnóstico de tumor neuroendocrino fueron: ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario 65 mg/24 horas (vn: 2-6 mg/24 horas), serotonina 1318 mcg/L (vn: 80-400 mcg/L) y cromogranina A 1130 mcg/L (vn: 27-94 mcg/L). Los valores de gastrina, péptido vasoactivo intestinal, glucagón, calcitonina, alfafetoproteína, antígeno carcinoembriogénico y CA-125 estaban dentro de límites normales. Estos hallazgos permitieron confirmar el diagnóstico de síndrome carcinoide con compromiso cardíaco sin metástasis hepáticas.

Con el propósito de mejorar su estado general, la paciente fue tratada con análogos de somatostatina (octreotida 50 mg subcutáneo tres veces al día más lanreotida 120 mg subcutánea mensual), mientras que la insuficiencia cardíaca fue tratada con bumetanida digoxina, y espironolactona. Ambos tratamientos fueron utilizados para mejorar la disnea de esfuerzo y reducir temporalmente la ascitis. Además, esto fue realizado antes de la cirugía reductora del tumor para disminuir el riesgo quirúrgico asociado a la insuficiencia cardíaca derecha.

La paciente fue sometida a laparotomía mientras era tratada con octreotida transoperatoria (50 mcg/h 24 horas antes de la cirugía), encontrándose tumoración ovoide, sólida, multinodular e irregular de aproximadamente 12 centímetros que se originaba del ovario derecho, sin infiltración aparente a estructuras adyacentes, realizándose histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral, lavado peritoneal, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica. La paciente no presentó complicaciones durante la cirugía y fue dada de alta al 4 día. Los valores de cromogranina A (17 mcg/L) y 5-HIAA (2,8 mg/24 horas) estaban dentro de límites normales 6 semanas después de la cirugía. Además, los

síntomas desaparecieron. La paciente se negó a la cirugía de reemplazo valvular y no regresó a las consultas de seguimiento postoperatorio.

Anatomía patológica: El estudio macroscópico del tumor demostró que era sólido, de superficie lisa, congestiva, medía $9 \times 6 \times 5$ centímetros, confinado al ovario derecho con cápsula intacta y peso de 152 gramos (figura 2). Al corte se observó un área de color grisáceo, nodular, sin evidencia de cambios quísticos. El estudio microscópico mostró células poligonales uniformes con núcleos regulares y poca actividad mitótica dispuestas en láminas sólidas con un patrón trabecular e insular. Estos patrones estaban revestidos con capas de células con núcleos centrales, homogéneos y redondos sin mitosis ni atipias (figura 3). La cantidad de citoplasma de las células era grande y fuertemente acidófilo. La inmunotinción demostró fuerte positividad de CK19 junto con inmunotinción difusa de CD56 e inmunopositividad localizada para CK7, NSE, CDX2 y sinaptofisina y negativas para CK20, CEA, CA125, TTF-1, HNF1 beta y MiB con Ki67 disperso en la tinción celular individual menor de 1%. El estudio ultraestructural de las células reveló numerosos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos. La conclusión diagnóstica final fue de tumor carcinoide primario de ovario de acuerdo al estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.

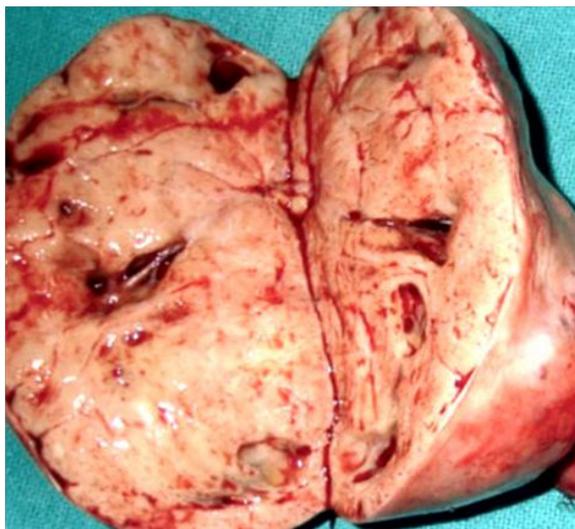


Figura 2. Sección transversal del tumor carcinoide de ovario.

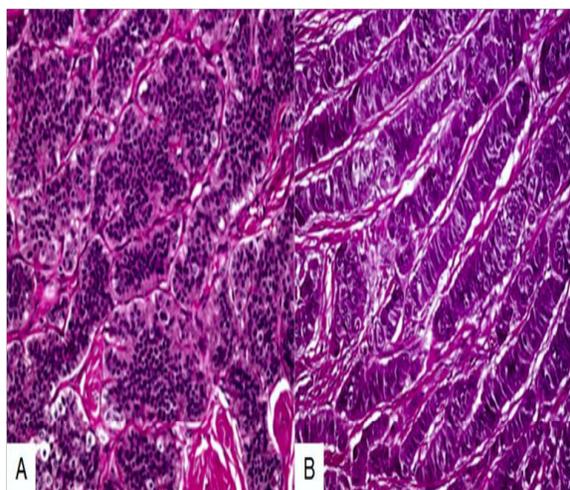


Figura 3. Imagen microscópica de la tumoración en la que se observa disposición A) insular y B) trabecular de las células tumorales.

DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas raras con incidencia aproximada de 1 - 2 / 100.000 pacientes por año. La mayoría se originan en células enterocromafínicas del intestino delgado (41%), sistema bronco-pulmonar (25%), recto (27%) y estómago (8%)². Aquellos tumores primarios de ovario son más raros, ya que representan menos del 0,1% de las neoplasias malignas de ovario y 1% de todos los tumores carcinoides⁴. Estos se dividen desde el punto de vista histológico en cuatro tipos principales: insular (más común y el tipo más comúnmente asociado al síndrome carcinoide), trabecular, mucinoso y mixto. Son más comunes en mujeres perimenopáusicas / menopáusicas, generalmente son unilaterales y compuestos de un nódulo sólido dentro de un teratoma quístico maduro (60% de los casos) o simplemente como un nódulo hiper-vascular sólido puro (40% de los casos)². El síndrome carcinoide está compuesto por manifestaciones como enrojecimiento facial, broncoespasmo, edema, diarrea y dolor abdominal, todos relacionados con neoplasias carcinoides¹. Existen alrededor de 100 informes de casos de tumores carcinoides primarios de ovario, de los cuales solo existen alrededor de 20 casos con compromiso cardiaco^{2,3}.

El compromiso cardiaco del lado derecho aparece en 50% - 60% de los pacientes con tumores carcinoides, generalmente 18-24 meses después del diagnóstico y, en ocasiones, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad⁵. Los pacientes con cardiopatía carcinoide presentan síntomas de insuficiencia cardiaca derecha (hepatomegalia, edema, ascitis y fatiga) asociadas a disminución del gasto cardíaco. Cuando estos síntomas son severos (clase III o IV), el pronóstico es malo⁶.

La entidad clínica es probablemente multifactorial y mediada por hormonas vasoactivas como serotonina, taquiquininas, caliceína y prostaglandinas. Las manifestaciones del síndrome carcinoide se deben a los efectos de la serotonina a través de receptores en las válvulas cardíacas. La enfermedad valvular es producto del efecto directo de serotonina y otras sustancias vasoactivas en el endocardio y dependerá de la capacidad de llegar al miocardio. Todas las sustancias son metabolizadas e inactivadas por las monoaminoxidasas hepáticas. No obstante, en algunos casos no se requiere la presencia de metástasis hepáticas para el desarrollo del síndrome, ya que estas sustancias pueden llegar directamente a la circulación sistémica cuando el tumor primario se encuentra en pulmón u ovario. En este último caso, las sustancias vasoactivas alcanzan la circulación sistémica por la vena cava inferior (ovario derecho) o la vena renal (ovario izquierdo)⁷. La sobre-estimulación persistente de los receptores de serotonina aumenta la síntesis y regulación positiva del factor de crecimiento transformante $\beta 1$, lo que lleva a depósitos fibrosos en forma de placas en el aparato valvular, produciendo disfunción concomitante de las válvulas pulmonar y tricúspide. Esto provoca adhesión de las valvas pulmonares al endocardio, resultando en estenosis - regurgitación valvular, mientras que en la válvula tricúspide las placas afectan el aparato sub-valvular, llevando a regurgitación⁸. La alteración valvular no se produce en el lado izquierdo debido a las bajas concentraciones locales de serotonina, ya que produce la inactivación por las monoaminoxidasas en pulmones. El compromiso solo se desarrolla en

presencia de altas concentraciones de serotonina que no pueden ser inactivadas o persistencia de foramen oval que permita el flujo de sangre de la cavidad derecha hacia la cavidad izquierda⁹.

El diagnóstico de la cardiopatía carcinoide está basado en la determinación de marcadores bioquímicos e imágenes¹⁰. Las concentraciones plasmáticas elevadas de péptidos natriuréticos y 5-HIAA en orina de 24 horas son los hallazgos más comunes. Además, existe fuerte correlación entre las concentraciones de serotonina y 5-HIAA con la aparición de la cardiopatía¹¹. La ecocardiografía puede revelar retracción y/o fijación valvular, hallazgos patognomónicos de la condición. La ecocardiografía tridimensional puede establecer la severidad de la lesión valvular y evaluar el ventrículo derecho¹². Las imágenes de resonancia magnética cardiaca proporcionan información anatómica y funcional precisa, tanto de las cámaras como de las válvulas cardíacas¹³. Además, puede evaluar y cuantificar la disfunción del movimiento de la válvula tricúspide. No obstante, el uso de imágenes multimodales es la estrategia diagnóstica más adecuada¹⁴.

Los diagnósticos diferenciales de la cardiopatía carcinoide incluyen infarto del ventrículo derecho, infarto del miocardio inferior, insuficiencia ventricular izquierda y enfermedad cardiaca coronaria. También deben considerarse las derivaciones cardíacas de izquierda a derecha (comunicación interauricular / interventricular), embolia pulmonar, hipertensión pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño, medicamentos) y enfermedades que afectan directamente la válvula tricúspide (displasia congénita, endocarditis infecciosa, síndrome carcinoide)⁸.

Las opciones de tratamiento son complejas. El tratamiento con análogos de somatostatina acompañada o no de reducción - resección tumoral puede mejorar la sintomatología, así como los cambios hemodinámicos negativos sobre la función cardiaca⁹. Los análogos de somatostatina inhiben la liberación de aminas y péptidos biogénicos, incluida serotonina,

llevando a alivio de los síntomas. Sin embargo, no revierte la disfunción valvular establecida¹⁰. La resección quirúrgica del tumor ovárico es la base del tratamiento para el síndrome carcinoide. La cirugía de reemplazo valvular debe considerarse temprano y es una opción terapéutica efectiva si está indicada (para síntomas de insuficiencia cardíaca con fatiga progresiva, capacidad de ejercicio significativamente disminuida, dilatación progresiva del ventrículo derecho o disminución de la función sistólica del ventrículo derecho)^{10,15}. El tratamiento perioperatorio debe incluir infusión intravenosa con octreotida para reducir el riesgo de crisis carcinoide. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para controlar el enrojecimiento y el broncoespasmo. No existe evidencia que apoye el uso de tratamientos adyuvantes (hormonas, quimioterapia o radiación). Las opciones de tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca relacionada con la cardiopatía carcinoide son limitadas (principalmente con diuréticos)⁸.

El pronóstico es excelente para los casos de tumores carcinoides de ovario en estadio I con una tasa de supervivencia de 90% a los 5 años. Los tumores carcinoides metastásicos (más comúnmente del intestino delgado) tienden a ser bilaterales, de tipo insular y con depósitos tumorales en ambos ovarios. En este grupo de pacientes el pronóstico es malo, ya que la tasa de supervivencia es menor de 50% a los 5 años. La tasa de mortalidad a los 3 años de las pacientes con síndrome carcinoide y compromiso cardiaco es de 31%, mientras que aquellos casos sin enfermedad cardíaca tienen aproximadamente el doble de la tasa de supervivencia¹⁰.

CONCLUSIÓN

El síndrome carcinoide con compromiso cardiaco es raro en pacientes con tumor carcinoide primario de ovario. Afecta las cámaras cardíacas derechas, con engrosamiento y retracción de las válvulas tricúspide y pulmonar. Esta condición debe sospecharse en pacientes con insuficiencia cardíaca aislada y síndrome carcinoide. La ecocardiografía es la modalidad de elección para

la evaluación de esta entidad, ya que proporciona imágenes de las alteraciones del aparato valvular. Estos casos deben ser manejados por equipos multidisciplinarios que incluyen endocrinólogos, oncólogos, cardiólogos, patólogos y cirujanos cardiotorácicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73(suppl 1):e490s.
2. Chakraborty J, Chakraborty S, Roy A, Bhat S, Naga D, Chakraborty R, Mukherjee P. A case of primary ovarian insular carcinoid tumor presenting with carcinoid syndrome. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69(Suppl 1):71-75.
3. Kumar M, Rajwanshi A, Dey P. Carcinoid of the ovary: diagnostic challenge on fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2014;42:612-614.
4. Simões-Pereira J, Wang LM, Kardos A, Grossman A. Carcinoid syndrome and carcinoid heart disease as manifestations of non-metastatic ovarian neuroendocrine tumour. *Acta Med Port* 2017;30:421-425.
5. Manoly I, McAnelly SL, Sriskandarajah S, McLaughlin KE. Prognosis of patients with carcinoid heart disease after valvular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:302-305.
6. Mortelmans P, Herregods MC, Rega F, Timmermans P. The path to surgery in carcinoid heart disease: a retrospective study and a multidisciplinary proposal of a new algorithm. *Acta Cardiol* 2019;74:207-214.
7. Aznar Rodríguez S, Hernández López A, Lamas Oliveira C. Ovarian insular carcinoid tumor responsible for carcinoid heart disease. *Med Clin (Barc)* 2016;147:469-470.
8. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment--'something in the way it moves'. *Neuroendocrinology* 2015;101:263-273.
9. Matshela MR. Cases in a series of carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *Cardiovasc J Afr* 2018;29:e1-e7.
10. Yuan SM. Valvular disorders in carcinoid heart disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31:400-405.
11. Miles LF, Leong T, McCall P, Weinberg L. Carcinoid heart disease: correlation of echocardiographic and histopathological findings. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014207732.

12. Shiota T. Role of modern 3D echocardiography in valvular heart disease. *Korean J Intern Med* 2014;29:685-702.
13. Ram P, Penalver JL, Lo KBU, Rangaswami J, Pressman GS. Carcinoid heart disease: Review of current knowledge. *Tex Heart Inst J* 2019;46:21-27.
14. Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, Balanescu D, Iliescu CA, Banchs J, Kim PY, Palaskas NL, Yusuf S, Gladish G, Hassan S. Multimodality imaging in carcinoid heart disease. *Open Heart* 2019;6:e001060.
15. Hayes AR, Davar J, Caplin ME. Carcinoid heart disease: A review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:671-682.

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

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

Primera página: *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. Título corto.

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

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

Artículo original: Se recomienda una extensión máxima de 15 páginas. **Resumen:** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. **Introducción:** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. **Materiales y Métodos:** Señalar 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: Se recomienda una extensión máxima de 10 páginas. **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. **Discusión y conclusiones:** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

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

Cartas al editor: Textos cortos en referencia a 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; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. Cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: *, **, † ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. No trazar líneas internas horizontales o verticales en las tablas. NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

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

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

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

Referencias bibliográficas: Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. 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 los 10 primeros autores, et al ó y col, si son más de 10. 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 de revista en internet: Apellidos e iniciales del nombre de los 10 primeros autores, et al ó y col, si son más de 10. Título del artículo. Título abreviado de la revista [Internet] y año. [Fecha de consulta]; volumen: páginas inicial - final. Disponible en: URL del artículo. Ej: Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr [Internet]* 2013 [accesado 14 Feb 2013];78:1□5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815>.

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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